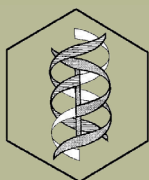


Revista de Educación Bioquímica

REB 2020



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



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, 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 BRACHO

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 4, diciembre 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 diciembre 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

EL DR. GUILLERMO SOBERÓN Y EL INSTITUTO
DE FISIOLÓGÍA CELULAR
Antonio Peña Díaz.....105

ARTÍCULOS

MUERTE O SUPERVIVENCIA:
EL CONTROVERTIDO PAPEL DE LAS DIETAS
CETOGENICAS Y SU USO COMO ADYUVANTE
EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER
Mireille León-Martínez,
José-Víctor Calderón-Salinas.....108

LA ENZIMA CONVERTIDORA DE
ANGIOTENSINA 2 EN HIPERTENSIÓN,
DIABETES Y OBESIDAD, Y SU
PARTICIPACIÓN EN LA VULNERABILIDAD
ANTE EL VIRUS SARS-CoV-2
Cristian Julian Arriero Carrillo y
Angélica Rueda y Sánchez de la Vega.....121

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
CÁNCER
Yolanda Saldaña Balmori.....131

OPINIÓN ABIERTA DE LOS LECTORES
SOBRE LA EDITORIAL DE LA REB 39(2)
2020
Rosa María Lozano Ortigosa.....134

FALLECIMIENTO DEL DR. JORGE FLORES
Antonio Peña Díaz.....135

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
CÁNCER
Yolanda Saldaña Balmori.....136

ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2020.....137

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....139

EDITORIAL

EL DR. GUILLERMO SOBERÓN Y EL INSTITUTO DE FISIOLÓGÍA CELULAR

No cabe duda que hemos perdido a uno de los hombres más valiosos, no sólo de nuestra Universidad, sino de este país; su legado es enorme. Relato como ejemplo algunas experiencias que viví con él, que nos generaron, no sólo favores, sino enseñanzas, como la persona que era.

Entre las muchísimas cosas que Guillermo Soberón impulsó, no sólo en la UNAM, sino en el país; es importante no sólo hacer saber a cuantos sea posible, ni sólo recordar lo que hizo, sino meditar en su obra, sus intenciones y en especial sus modos de lograr tanto, como un ejemplo que todos quienes ocupan posiciones importantes debieran seguir.

Habiendo obtenido su Doctorado en Bioquímica, en la Universidad de Wisconsin, al regresar a México, decidió impulsar la Bioquímica en el país, junto con El Dr. José Laguna, nuestro maestro. Creó en el entonces Instituto Nacional de Nutrición, un Departamento de Bioquímica, y se asoció con el Dr. Laguna, recién designado Jefe del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, para impulsar esta rama de la ciencia en México. Este par, secundado por otros bioquímicos no abiertamente declarados como tales, entre quienes destacan, y hablo en presente, pues no se olvidan, Guillermo Carvajal, en la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas del Instituto Politécnico Nacional, y Edmundo Calva en el Instituto Nacional de Cardiología, se lanzaron a desarrollar la idea de reclutar a cuanto joven interesado en la ciencia, para incorporarse a los incipientes grupos que habrían de desarrollar, impulsar y obtener los recursos económicos necesarios.

Al tiempo que encaminaban sus esfuerzos en este sentido, y como parte de él, formaron la Sociedad Mexicana de Bioquímica, que inició con sólo 14 miembros, y no todos precisamente bioquímicos, el primero de julio de 1957. Esto ocurrió antes de la creación de la Academia Mexicana de Ciencias, su primer Presidente fue el Dr. Soberón. Esta Sociedad, a diferencia de otras, no sólo buscó simplemente incorporar más y más miembros, sino que se distinguió por la organización de reuniones

mensuales, de los miembros y los estudiantes, para presentar y discutir los distintos temas de investigación de cada grupo. También se decidió organizar un congreso anual, que al principio, dado el tamaño de nuestra Sociedad, hubo de realizarse al amparo de la Sociedad Mexicana de Ciencias Fisiológicas.

De cualquier manera, ya en 1968 se realizó el primer congreso de nuestra Sociedad, ya en forma independiente en 1973, en el hotel Real de Minas de la Ciudad de Guanajuato. Ya estuve yo involucrado, como Secretario-Tesorero, al lado de Fernando Bastarrachea, que era el Presidente en turno.

La Sociedad fue creciendo; en la actualidad tiene cerca de 900 miembros numerarios, además de los miembros estudiantes. Esta rama de la ciencia se continúa desarrollando en muchos puntos del país. El esfuerzo dio frutos, gracias a la persistencia de los fundadores, y ahora de sus sucesores.

El Dr. Soberón continuó una carrera brillante, fue luego Director del Instituto de Investigaciones Biomédicas, y finalmente Rector, designado en pleno conflicto estudiantil, en 1972; ahí empezó a mostrar toda su capacidad para resolver todo género de problemas, primero el estudiantil y luego el de los trabajadores, que dio lugar a la creación del actual STUNAM. Vale la pena señalar que para evitar la creación de un solo sindicato, vio la forma de que se creara la AAPAUNAM, que agrupa por separado a los académicos.

Luego de resolver los principales problemas, decidió hacer crecer a la UNAM, en un plan que no sólo incluía a la ciencia, sino también en forma importante, la cultura. En el primer caso, logró la construcción de edificios separados para los institutos de investigación que actualmente disfrutamos muchos de nosotros, pero también en el área de la cultura, logró obtener recursos para la creación del Centro Cultural Universitario. Un tema que me llamó la atención, fue que un día, desde la torre de la rectoría, me mostró hacia el Sur, el inicio de la construcción de la Sala de conciertos

Netzahualcóyotl, cosa que me pareció exagerada, pero el tiempo le dio la razón, es ahora uno de los lugares con mayor asistencia a todo género de excelentes conciertos, la mayoría a cargo de la Orquesta Filarmónica Universitaria.

La creación del Centro de Investigaciones en Fisiología Celular

Para lo que es el grupo de investigadores de nuestro Instituto, es en especial importante recordar el cómo, por su causa, se generó.

Ya para 1970, el Dr. Laguna logró reclutar jóvenes para el Departamento de Bioquímica de la facultad de Medicina con dos objetivos: prepararlos para la docencia, con la idea de ir sustituyendo a los viejos profesores, algunos de los cuales estaban francamente retrasados en sus conocimientos. Pero el otro, más ambicioso, desarrollar un grupo sólido de investigación, a partir de lo que era sólo un espacio en la Facultad, ya en Ciudad Universitaria. No sólo logró iniciar algunos proyectos, con equipo y medios más que limitados, que no obstante, con una insistencia y trabajo admirables, le permitieron ir avanzando. Fuimos algunos agraciados con su aceptación, que sin embargo, era condicionada a una entrega total al trabajo y al estudio, para poder satisfacer sus planes en términos de la docencia y la investigación. Hacia finales de los sesenta logró un apoyo de la Fundación Rockefeller, que cambió nuestras expectativas, y nos permitió abordar con equipos y medios mucho más acordes con lo que era la Bioquímica moderna.

Así formó un grupo de jóvenes. En un principio participábamos en sus proyectos, pero luego, al parecer con la idea de centrarse más en las actividades que requerían sus fines, en especial la obtención de recursos, nos fue dando libertad. Trabajábamos sin parar y contentos; empezamos a lograr nuestras publicaciones.

Por otra parte, en el Instituto de Biología, el Dr. Guillermo Massieu había iniciado un grupito de investigación en el área de las neurociencias, en el que estaban Ricardo Tapia a la cabeza, Miguel Pérez de la Mora y Herminia Pasantes, que luego se fue a Estrasburgo a obtener su doctorado. Pero luego el Dr. Massieu fue llamado por su *alma mater*, primero como Director de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, y después con Director General del Instituto Politécnico Nacional. Ante tal situación, el Dr. Laguna los adoptó, en especial para participar en los seminarios semanales de nuestro Departamento, e iniciamos, no sólo una relación

académica, sino también de una excelente amistad.

Y todos éramos felices, pero...

Luego del movimiento del 68, quedaron inquietudes de muchos de sus participantes, y en 1972, decidieron iniciar uno de tantos "movimientos", para exigir que la UNAM fuera manejada por un "Cogobierno", constituido por académicos, estudiantes y trabajadores. Desafortunadamente, el movimiento se inició en la Facultad de Medicina, de la cual había sido designado Director nuestro Maestro Laguna. El resultado fue luego un paro de labores impulsado por los estudiantes, que se llevó por un tiempo nuestras actividades.

Como ya mencioné, en medio de esa crisis fue designado Rector el Dr. Soberón, quien logró detener el "movimiento" estudiantil, pero luego hubo de enfrentar el de los empleados de la UNAM, que exigían un sindicato que nunca habían tenido. Luego de muchos meses, todo terminó, y volvimos a nuestro trabajo.

Pero en ese entonces, el Maestro Laguna se puso a considerar que durante los paros, las actividades en los institutos no se habían interrumpido, y dijo: "es muy difícil hacer investigación en las facultades, comparadas con los institutos". Movié cielo y tierra, desde luego que con el apoyo del Dr. Soberón, para lograr que un grupo de nosotros se fuera, además, al recién construido y nuevo edificio del Instituto de Biología. Hizo la propuesta, la envió, se formó una comisión para analizarla y la aceptó. Fue así que su alumno Armando Gómez Puyou, justamente preferido, fue el encargado de formar el grupo que se iría del Departamento. Todo se organizó y preparó, y el 15 y 16 de septiembre de 1973, cargando con nuestras manos todo lo que necesitábamos, nos fuimos al Instituto de Biología, bajo la jefatura de Ricardo Tapia, y la dirección del Dr. Márquez.

Pero en el Instituto de Biología no sólo estaba el grupo de Neurociencias; había otros más, claramente separados del grupo de Ricardo Tapia, como sigue.

En el Departamento de Biología Experimental del Instituto de Biología había una fracción dedicada en buena parte a la investigación básica: Ricardo Tapia, Jefe del Departamento, Miguel Pérez de la Mora, Jesús Manuel León, Beatriz Gómez Lepe. Técnico: Graciela Meza, (estudiante). Estudiantes y ayudantes de investigador: Rolando Lara, Rocío Salceda, Ana Ma. López Colomé, Ma. Elena Sandoval.

Otra fracción era: Rafael Villalobos Pietrini, líder del grupo, entonces en el extranjero, Roberto Llamas, exdirector del Instituto, Guadalupe Palomino. Abraham Rubluo, Sandra Gómez Arroyo, Jorge Cabrera, Amelia Sámano (entonces en la Facultad de Medicina) y Carlos González Jarquín.

De la Facultad de Medicina, Armando Gómez Poyou seleccionó a los siguientes; Aurora Brunner, Alfonso Cárabez. Victoria Chagoya, Edmundo Chávez, Edgardo Escamilla, José Luis Molinari, Antonio Peña, Enrique Piña, Marietta Tuena, y Angel Arroyo.

Al regresar del extranjero, Rafael Villalobos tuvo diferencias, en la que logró la solidaridad de investigadores de otros departamentos. La situación duró algunos meses, y finalmente un día, Ricardo Tapia, por sus diferencias con el Director, renunció; este último nombró como Jefe a Armando Gómez, quien logró salvar las diferencias mediante una resistencia pasiva, y volvimos a trabajar en paz. Pero un buen día llegó Armando conmigo y me dijo: "Peña, me voy de un semestre sabático a Suecia; ya hablé con el Director, y tú te quedas de Jefe Interino".

Aunque todo estaba en paz, teníamos problemas económicos. El Dr. Laguna nos había contratado un administrador, Ramón Trejo, quien un día me comentó que andábamos mal de dinero, y no llegaríamos más allá de julio o agosto para quedarnos sin nada.

Ésa fue mi primera tarea difícil de resolver, luego de pensarlo un tiempo, llegué a la conclusión de que el único que nos podría resolver el problema sería el Rector Soberón; pedí permiso al Director de ir a verlo y me lo concedió; hice una lista de lo que necesitábamos, que eran como dos millones de pesos, y obtuve una cita.

Me recibió como siempre, con gran amabilidad. Luego sin chistar me dio los dos millones de pesos, pero al despedirme, me dijo: "Antonio, ustedes tenían la idea de convertirse en un Centro de Investigación, deberías hacer un proyecto".

Celebramos con una cena en mi casa, que tendríamos para comprar equipos que faltaban y para materiales y reactivos para el resto del año, y me olvidé del asunto del Centro. Un día, allá por el mes de agosto, me encontré con el Director, que me dijo; "Antonio, vi al Rector y me preguntó que cómo va el proyecto del Centro". Le contesté: "Ya casi lo tengo; en una semana lo entrego". Volví en

mí, y me dediqué, con Jesús Manuel León a elaborar la propuesta, que entregué al Coordinador de la Investigación Científica, el Dr. Agustín Ayala. Lo pasó a su secretaria, la Lic. Diana Ortega, quien en unos días me lo regresó con algunas modificaciones, de la cuales la más importante era el nombre; proponíamos que fuera el Centro de Biología Experimental, lo cual no gustó, hubimos de aceptar que se llamara el Centro de Investigación en Fisiología Celular.

El asunto se turnó al Consejo Técnico de la Investigación Científica, que lo aprobó en octubre de 1977, para que en enero de 1978 se publicara el decreto de su creación. Luego de un proceso rápido, el Dr. Soberón hizo una terna, nos entrevistó, y me escogió como el primer director. Pude entonces, no depender de un Director, sino serlo, e iniciar una campaña en la que mi primer objetivo era obtener recursos, para que a nadie le faltara nada, pero eso sí, bajo la condición de un rendimiento aceptable. Teníamos colegas que publicaban mucho, pero prácticamente nadie terminaba su año sin alguna publicación. Eso era y sigue siendo, el ya no Centro, sino nuestro querido instituto. Yo pedía dinero por todas partes, y en algunas me lo daban, y logramos equipar razonablemente nuestros laboratorios.

Esa es la historia resumida de la creación de nuestro Centro, que con los años habría de convertirse en el Instituto de Fisiología Celular.

Es necesario recalcar como una especie de conclusión, el carácter, no sólo visionario, sino la enorme cantidad de trabajo, que además dio lugar a un desarrollo hasta entonces no pensado por otro Rector, exceptuando tal vez la construcción de la Ciudad Universitaria. Pero hay que recalcar que muchos de sus logros se acompañaban, no sólo de una visión, sino de un trabajo intenso, pero encima de todo estaba su generosidad y su carácter humano y siempre amable y de respeto hacia los demás; nunca recuerdo haberle oído expresiones ofensivas contra nadie. El desarrollo subsecuente de nuestro Centro y luego Instituto, queda como otro testimonio de las cualidades de aquel Rector.

Siempre he dicho que nunca en la vida, en ninguna circunstancia, ninguna autoridad me ha dado más de lo que pedía, como fue este caso, ante la generosidad y visión del Dr. Guillermo Soberón. Descanse en paz

Antonio Peña Díaz
Instituto de Fisiología Celular UNAM

MUERTE O SUPERVIVENCIA: EL CONTROVERTIDO PAPEL DE LAS DIETAS CETOGÉNICAS Y SU USO COMO ADYUVANTE EN EL TRATAMIENTO CONTRA EL CÁNCER*

Mireille León-Martínez^{1**}, José-Víctor Calderón-Salinas¹

¹Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Av Instituto Politécnico Nacional 2508, San Pedro Zacatenco, Gustavo A. Madero, 0736 Ciudad de México, México.**Autor de correspondencia correo E: mireilleleon@cinvestav.mx

RESUMEN

En este trabajo se muestran datos preclínicos que a través de dietas cetogénicas pueden ser adyuvantes para mejorar el tratamiento con radiación ionizante. El primer efecto está relacionado al cambio metabólico disminuyendo la glicólisis y aumentando el metabolismo mitocondrial, el cual incrementa selectivamente la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS) y reduce la producción de adenosín trifosfato (ATP) en las células neoplásicas. El segundo efecto se basa en el fenómeno diferencial de resistencia al estrés, provocando la reprogramación de las células neoplásicas, manteniendo la proliferación y la resistencia al estrés de las células normales cuando la glucosa, la insulina y los factores de crecimiento están reducidos y esto causa una disminución en la angiogénesis y la eficiencia metastásica de las células neoplásicas, mientras que los niveles de los cuerpos cetónicos estén elevados, las células no neoplásicas pueden sobrevivir, sin embargo se contrasta con los posibles efectos secundarios que las dietas cetogénicas pueden provocar en pacientes.

PALABRAS

CLAVE:

Cáncer, radiación ionizante, dieta cetogénica, b-hidroxibutirato, estrés oxidativo.

ABSTRACT

In this work, preclinical supporting data show that ketogenic therapy through ketogenic diets can be adjunct in order to improve the ionizing radiation treatment. The first effect relates to the metabolic shift reducing glycolysis and enhancing mitochondrial metabolism, which selective increases reactive oxygen species (EROS) production and reduce adenosine triphosphate (ATP) production in neoplastic cells. The second effect is based on the differential stress resistance phenomenon describing the reprogramming of tumor cells, from proliferation towards maintenance and stress resistance of normal cells when glucose, insulin and growth factor are reduced and these causes a decrease angiogenic and metastatic efficiency of cancer cells, meanwhile ketone body levels are elevated the non-cancer cells can survive, nevertheless it contrast with patient condition and side effects.

KEY WORDS:

Cancer, ionizing radiation, ketogenic diet, β -hydroxybutyrate, oxidative stress.

Introducción

El cáncer es la segunda causa de muerte a nivel mundial, se han registrado 9.6 millones de muertes por cáncer en 2017 (1). De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud el cáncer en pulmón, próstata, colorectal, hígado y estómago son los tipos de cáncer más comunes en varones, mien-

tras que el cáncer en mama, colorectal, pulmón, cervical y de estómago son los más frecuentes en mujeres.

El cáncer es una enfermedad multifactorial caracterizada por la acumulación de múltiples mutaciones del DNA en genes específicos llamados oncogenes y en genes supresores de tumor. Estas mutaciones también son responsables de la

reprogramación metabólica que involucran alteraciones bioenergéticas y en vías biosintéticas que afectan la función mitocondrial, resultando en la supervivencia, crecimiento y metástasis de células neoplásicas (2).

Estudios epidemiológicos han sugerido que la dieta juega un papel importante en la iniciación, promoción y progresión del cáncer (3, 4). En la actualidad es notable que nuestros patrones alimentarios han cambiado drásticamente por el consumo excesivo de carbohidratos refinados que favorecen la obesidad, la inflamación crónica, los altos niveles de glucosa en sangre, insulina y el factor de crecimiento parecido a la insulina-1 (IGF-1); esta transición en el remodelamiento metabólico se ha asociado con un alto riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer (5).

Alteración en el metabolismo glicolítico en cáncer

Las células neoplásicas se caracterizan por sufrir alteraciones en su metabolismo, favoreciendo la glicólisis anaerobia, conocido como efecto Warburg (6). A diferencia de las células normales, las células neoplásicas usan la glicólisis preferentemente para proveerse de energía sin importar la disponibilidad de oxígeno, resultando en una baja producción de moléculas de ATP por molécula de glucosa, por lo que las células requieren grandes cantidades de glucosa para obtener energía, permitiendo un incremento del ciclo glicolítico en el citosol, reduciendo el ciclo del ácido tricarboxílico y de la fosforilación oxidativa (OXPHOS) en la mitocondria en etapas tempranas de la tumorigénesis (7), lo que podría conducir a una rápida proliferación de las células neoplásicas normalmente en condiciones de hipoxia y en presencia de mitocondrias disfuncionales. La hipoxia favorece el incremento en los niveles de los factores de transcripción inducible a hipoxia α (HIF-1 α) y (HIF-2 α) que regulan positivamente la glicólisis (2).

Por otra parte, las células neoplásicas están caracterizadas por una acumulación de mutaciones en oncogenes como el receptor IGF-1 (IGF-1R) o sus receptores río abajo, tales como las proteínas GTP, RAS/RAF y la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK), la fosfatasa supresora de tumor y el homólogo de tensina (PTEN), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K), la serina/treonina cinasa (AKT) que resultan en la activación constitutiva de vías de proliferación independiente o parcialmente independiente de los factores de crecimiento externos (2).

La activación de PI3K-AKT aumenta el consumo de glucosa debido a la expresión de los transpor-

tadores GLUT1 y la glicólisis. PI3K-AKT activa a la proteína diana de la rapamicina en mamífero (mTOR) que participa de forma importante en el metabolismo mitocondrial (8). mTOR incrementa la síntesis de proteínas, promueve la biogénesis mitocondrial y la lipogénesis. mTOR también es blanco de la vía cinasa dependiente de AMP (AMPK). La cinasa supresora de tumores en hígado B1 (LKB1) y AMPK controlan el crecimiento celular en respuesta a los cambios del ambiente nutricional regulando negativamente la vía de mTOR. Mutaciones en estas vías pueden reducir la incidencia y la progresión de varios tumores (9).

Otro importante oncogén alterado en cáncer es el factor transcripcional c-Myc, el cual aumenta el anabolismo, mejora la glicólisis, la síntesis de ácidos grasos y promueve la expresión de genes mitocondriales y la biogénesis mitocondrial. Los oncogenes como KRAS es frecuentemente mutado en varios tipos de cáncer y coordina las funciones fisiológicas de PI3K y c-Myc que conducen a la progresión tumoral (10).

Por el contrario, la pérdida de sensibilidad a las señales inhibitorias de crecimiento es provocada por mutaciones en genes supresores de tumor (Rb, p53, p21, PTEN) que posibilita a las células neoplásicas a no responder a las señales antiproliferativas. La pérdida de p53 no tiene impacto únicamente sobre la reparación del DNA, el arresto del ciclo celular y la apoptosis, sino también promueve la tumorigénesis por un incremento en el flujo glicolítico que favorece el anabolismo y el balance redox de forma positiva (11).

Las células neoplásicas al presentar una variedad de mutaciones y alteraciones en el metabolismo glicolítico son potencialmente sensibles a cambios en los esquemas nutricionales, como la implementación de dietas extremas descritas como ayuno o la implementación de dietas cetogénicas (2).

Dietas cetogénicas como coadyuvante en el tratamiento contra el cáncer

¿Qué es una dieta cetogénica?

La terapia cetogénica considerada de bajo costo, también es referida como terapia metabólica cetogénica (12) es un término que abarca restricción calórica (RC), dieta cetogénica (DC), ayuno y la administración de cuerpos cetónicos exógenos. La restricción calórica se refiere a dietas de restricción total de energía de consumo sin inducir a la desnutrición. La energía de consumo está dada por (100 - X) % de lo que normalmente se consume *ad libitum*, los valores de X se encuentran

Tabla 1
Ejemplo de plan de alimentación: Esquema de dieta cetogénica 4:1

Horario	Alimentos sugeridos	Energía (Kcal)	Grasa (g)	Proteína (g)	Carbohidratos (g)
Desayuno	Crepas Cocoa caliente sin carbohidratos	555	54.8	11.0	2.7
Comida	Hamburguesa sin pan acompañada con mostaza y dip de mayonesa Helado de chocolate bajo en carbohidratos	550	53.7	11.1	3.7
Colación	Suplementos que contienen triglicéridos de cadena media	525	52.6	11.0	2.4
Cena	Ensalada con carne molida, aguacate, lechuga y tortilla horneada	760	75.7	15.1	3.2
Total (% de energía diaria)		2390	236.8 (90%)	48.2 (8 %)	12.0 (2%)

Tabla extraída y modificada de Allen et al (2014)

en el intervalo de (20-50) % donde X representa el porcentaje de RC, al realizar la resta aritmética obtenemos la energía de consumo. El ayuno es la RC más extrema ($X=100$) y usualmente limitada a 3 días y es referida también como ayuno a corto plazo que conduce a un estado de cetosis.

El estado de cetosis puede ser inducido mediante el ayuno o el consumo de triglicéridos de cadena media que promueven un incremento en los niveles de los cuerpos cetónicos. En la actualidad existen suplementos diseñados con triglicéridos de cadena media y sus efectos han sido evaluados en pacientes con cáncer de mama, próstata, recto y pulmón (13). Los efectos secundarios reportados son los siguientes: hipoglicemia, malestar gastrointestinal, náusea, vómito, siendo el más grave el daño renal (14).

Actualmente las dietas cetogénicas utilizadas en modelos de cáncer o en estudios clínicos de pacientes con cáncer, consisten en un alto consumo de grasa con un moderado a bajo contenido de proteína y una disminución en la ingesta de carbohidratos (14). Generalmente la proporción de la distribución calórica en una dieta cetogénica es de 3:1, 4:1, 6:1, 8:1. La proporción 4:1 es la más utilizada en la práctica clínica en pacientes con epilepsia, obesidad, gliomas y diabetes, la distribución energética con alrededor del 8% de proteína, 2% de carbohidratos y el 90% de lípidos (Tabla 1). En la Universidad de Iowa se llevaron a cabo tres estudios clínicos de fase I en los que evaluaron la tolerancia de la dieta cetogénica en

complemento con quimioterapia y radioterapia en pacientes con cáncer de páncreas, pulmón, farínge y orofarínge. Los resultados de los tres estudios hasta el momento no han sido publicados (15-17).

Las dietas cetogénicas disminuyen los niveles de insulina y activa la vía del receptor activador proliferador del peroxisoma gamma ($PPAR\gamma$) promoviendo la regulación positiva en la oxidación de ácidos grasos y una elevación de cuerpos cetónicos, como β -hidroxibutirato (β OHB) y acetoacetato (AcAc). Fisiológicamente en el estado de cetosis existe una elevación en las concentraciones de cuerpos cetónicos AcAc y β OHB, éste último con una concentración >0.5 mmol/L. La producción de estos cuerpos cetónicos ocurre en las mitocondrias del hígado con enzimas específicas que convierten en acetil CoA a acetoacetil-CoA y posteriormente a AcAc, el cual es metabolizado por la enzima β -hidroxibutirato deshidrogenasa a β -hidroxibutirato, que es el cuerpo cetónico más abundante y estable en circulación que podrá ser utilizado por tejidos extrahepáticos como fuente de energía (18). Adicionalmente se ha demostrado que los cuerpos cetónicos producen efectos pleiotrópicos, como moléculas de señalización y como moduladores epigenéticos, abriendo una amplia variedad de aplicaciones terapéuticas (19).

Las dietas cetogénicas como adyuvantes en el tratamiento oncológico han sido usadas con el objetivo de explotar las diferencias metabólicas entre las células normales y las neoplásicas mediante alteraciones en el estado metabólico de los

pacientes con cáncer, además de activar múltiples vías de señalización tanto en células normales como tumorales con el potencial de incrementar la ventana terapéutica cuando es combinada con la radio- y la quimioterapia (20).

Las dietas cetogénicas reducen el metabolismo de la glucosa y los niveles de insulina

Estudios en pacientes clínicamente sanos muestran que las dietas cetogénicas, reducen los niveles de glucosa en sangre y van acompañados en la reducción de los niveles de insulina e IGF-1 (21). La insulina activa a la enzima PI3K que frecuentemente exhibe una mayor actividad en diferentes tipos de cáncer, debido a mutaciones en el gen de PI3K. Por lo que inhibidores de PI3K son considerados potentes fármacos anticancerígenos, sin embargo, se ha observado que provocan hiperglicemia, por consiguiente los niveles de insulina incrementan conduciendo a la reactivación de la vía PI3K resultando en la resistencia al tratamiento y una posible progresión del tumor(22). Recientemente se ha mostrado que las dietas cetogénicas mejoran la eficacia del tratamiento anti-PI3K, posiblemente por que los cuerpos cetónicos disminuyen la resistencia farmacológica por la hiperglicemia provocada por el propio inhibidor de PI3K y la retroalimentación aguda de insulina (23). Además, se ha observado que en células neoplásicas la acumulación de ácido láctico disminuye después de tres días de dieta cetogénica en tejido tumoral de pacientes con cáncer de orofaringe y faringe. Por el contrario, en dos estudios preclínicos de meduloblastoma y glioma la dieta cetogénica (4:1) no tuvo efecto en la reducción del tumor ni en la vía de PI3K, aun cuando ésta reduce de forma significativa los niveles de insulina y de glucosa (24, 25) (Tabla 2)

Dieta cetogénica y su efecto en el metabolismo mitocondrial de células neoplásicas

En algunos tumores se han observado alteraciones en la OXPHOS. La regulación negativa de OXPHOS puede diferir en diferentes tipos de cáncer (Fig. 1), por lo que algunos tumores pueden mostrar una reducción en la masa mitocondrial, otros pueden presentar una reducción en los componentes del sistema de OXPHOS, así como la posible mutación en genes relacionados o una combinación de estos factores. Los tumores que presentan alteraciones mitocondriales disminuyen su actividad compensando los requerimientos energéticos con la glicólisis anaerobia (5).

El remplazo de glucosa por cuerpos cetónicos como fuente de energía por parte de las células

neoplásicas es posible si éstas tienen mitocondrias funcionales, por lo que podrían hacer uso de los cuerpos cetónicos para su crecimiento y supervivencia. Otros factores requeridos para que las células neoplásicas puedan utilizar cuerpos cetónicos como fuente de energía es el adecuado suministro de oxígeno, sin embargo, se sabe que los tumores desarrollan rápidamente áreas en las cuales el suministro de oxígeno es escaso, además de ser necesaria la función y expresión de tres enzimas β -hidroxibutirato deshidrogenasa (BDH1), acetil-CoA acetiltransferasa (ACAT1) y la transferasa CoA 3-cetoácido-succinil CoA (SCOT); también se ha observado que células neoplásicas que presentan una disminución en la expresión de estas enzimas cetolíticas, responden mejor a las dietas cetogénicas (26) provocado estrés metabólico y energético en células neoplásicas con aletraciones mitocondriales, en contraste con células neoplásicas que expresan genes que permiten la biogénesis mitocondrial y enzimas cetolíticas funcionales (27).

De forma contraria, existen estudios en los que el efecto antitumoral no fue observado al utilizar dietas cetogénicas. Estudios *in vitro* en varias líneas celulares de cáncer de mama revelaron que al utilizar concentraciones fisiológicas de β -hidroxibutirato no hubo una reducción en la proliferación celular, tampoco se modificó la respuesta al usar quimio- y radioterapia después de la incubación con β OHB sin importar los niveles de expresión de enzimas cetolíticas (28). Además, la dieta cetogénica en un modelo de glioma en rata, incrementó el transporte y la oxidación de cuerpos cetónicos sin tener efecto en el crecimiento tumoral (24). En base a todos los estudios realizados hasta el momento aún no queda claro si las dietas cetogénicas, como adyuvantes, tienen un efecto antitumoral.

Cuerpos cetónicos como moléculas de señalización

Anteriormente se mencionó que el cuerpo cetónico más abundante en circulación es el β OHB, el cual puede unirse a dos receptores acoplados a proteínas G (GPCRs) y es un inhibidor endógeno de la histona deacetilasa, funcionando como molécula de señalización (Fig. 1).

El β OHB es ligando del receptor de ácidos hidroxicarboxílicos (HCAR2), un GPCR acoplado a $G_{i/o}$ que reduce la lipólisis en adipocitos, posiblemente como un mecanismo de retroalimentación para regular la disponibilidad de precursores de ácidos grasos para el metabolismo de cuerpos cetónicos (19), a través de β OHB, HCAR2 puede activar a macrófagos específicos con efectos neuroprotectores,

Tabla 2

Estudios preclínicos que reportan el efecto de las dietas cetogénicas en la progresión y supervivencia tumoral.

Tipo de cáncer	Modelo Animal	Líneas celulares utilizadas para el desarrollo tumoral en el modelo animal	Proporción de la dieta cetogénica	Grupos de estudio	Cambios en metabólitos	Mejora obtenida en el grupo con dieta cetogénica	Efecto sobre las células neoplásicas	Ref
Astrocitoma	C57BL/6J; BALB/c-J SCID	CT2A	4:1	RC-DC	↓ Glucosa ↑ βOHB	RC-DC: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral y antiangiogenico	(62)
Colon	Ratón BALB/c	Colon 26	4:1	DE, DC	↔ Glucosa ↑ βOHB	DC: ↔ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(63)
Glioblastoma	Ratón albino C57BL/6 Ratones NSG Ratones C57BL/6N	GL261-Luc2	4:1	DE, DC	↓ Glucosa ↑ βOHB	DC: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(38)
		U87 GBM/shCPT1A	Palmitato (25-200 μM)	Ácido graso ACP, ACP-RTX	↓ Glucosa ↑ βOHB	Palmitato: ↑ PT ↓ supervivencia	Protumoral	(64)
		GL6 glioma s.c	48 h ACP		↓ Glucosa, ↓ IGF-1	AC-RT: ↓ PT	Antitumoral	(60)
Gástrico	Ratones desnudos NMRI	23132/67	3:1	RC, DC	↔ Glucosa ↑ βOHB	DC: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(33)
Hígado	Ratón C57BL/6N	DEN-carcinoma hepatocelular inducida	4:1	DE, DC	↑ βOHB	DC: ↔ PT	Sin efectos	(65)
Leucemia Mieloide aguda	Ratón C57BL/6	MLL-AF9 Ds-Red	6:1	DE ± PI3K inhibidores DC ± PI3K inhibidores	No especificado	DC: ↔ PT, ↓ supervivencia DC + PI3K inhibidores: ↑ supervivencia	DC: efecto protumoral Mejora la supervivencia DC + PI3K	(23)
Mama	Ratón BALB/c	4T1	6:1	DE ± metformina, DC-RC ± metformina	↓ Glucosa	DC-RC ± metformina: ↓ PT	Efecto no claro	(66)
	Ratón BALB/c	67NR i.o, 4T1 i.o.	RC al 30%	RC-RT	↓ Glucosa, ↓ IGF-1	RC-RT: ↓ PT, ↑ supervivencia	Antitumoral	(67)
	Ratón BALB/c	4T1 i.o	RC al 30%	RC-RT	↓ IGF-1	RC-RT: ↓ PT, ↑ supervivencia	Antitumoral	(61)
Metástasis sistémica	Ratón VM/Dk	VM-M3	4:1	DE ± HBOT DC ± HBOT	↓ Glucosa ↔ βOHB ↓ Glucosa ↑ βOHB	DC ± HBOT: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(35)
Melanoma	Ratón nu/nu	A375, A2058 (BRAF V600 E)	4:1, 6:1	DE, DC	↓ Glucosa ↔ βOHB ↑ AcAc	DC: ↑ PT	Protumoral	(68)
Neuroblastoma	Ratones desnudos CD-1	SH-SY5Y (sin-NMYC-amplificado) SK-N-BE (2) (NMYC-amplificado)	8:1	DE+QT TCL-DC + QT TCM-DC + QT	↓ Glucosa ↑ βOHB	TCL-DC + QT: ↓ PT ↔ supervivencia TCM-DC + QT: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral	(34)
Páncreas	Ratón desnudo atómico	MIA, PaCa-2	4:1	DE ± RT DC ± RT	↓ Glucosa ↑ βOHB	DC: ↔ PT, ↔ supervivencia DC + RT: ↓ PT ↑ supervivencia	Antitumoral en la modalidad DC + RT	(69)
Próstata	Ratón transgénico Hi-Myc	Desarrollo tumoral espontáneo	2:1	DE, DC	No especificado	DC: ↑ PT	Protumoral	(70)
Riñón	Ratas Eker (Tsc2 ^{+/-})	Desarrollo tumoral espontáneo	8:1	DE, DC	↓ Glucosa ↑ βOHB	DC: ↑ PT	Protumoral	(71)
Útero	Ratón nu/nu	HeLa	3:1	DE, DC	↓ Glucosa ↑ βOHB	DC: ↔ PT, ↓ supervivencia	Protumoral	(26)
Vejiga	Ratón desnudo	Derivado de un paciente	6:1	DE ± PI3K inhibidores DC ± PI3K inhibidores	No especificado	DC: ↔ PT DC + PI3K inhibidores: ↓ PT	Antitumoral efecto aditivo DC + PI3K inhibidores	(23)

DE: dieta estándar, RC: restricción calórica, DC: dieta cetogénica, ACP: ayuno de corto plazo, TCL: triglicéridos de cadena larga, PT: progresión del tumor, QT: quimioterapia, RT: radioterapia, s.c: implante subcutáneo, i.o: implante ortotópico, ↑ incremento, ↓ disminución, ↔ sin cambio. Tabla extraída y modificada de Weber et al (2019)

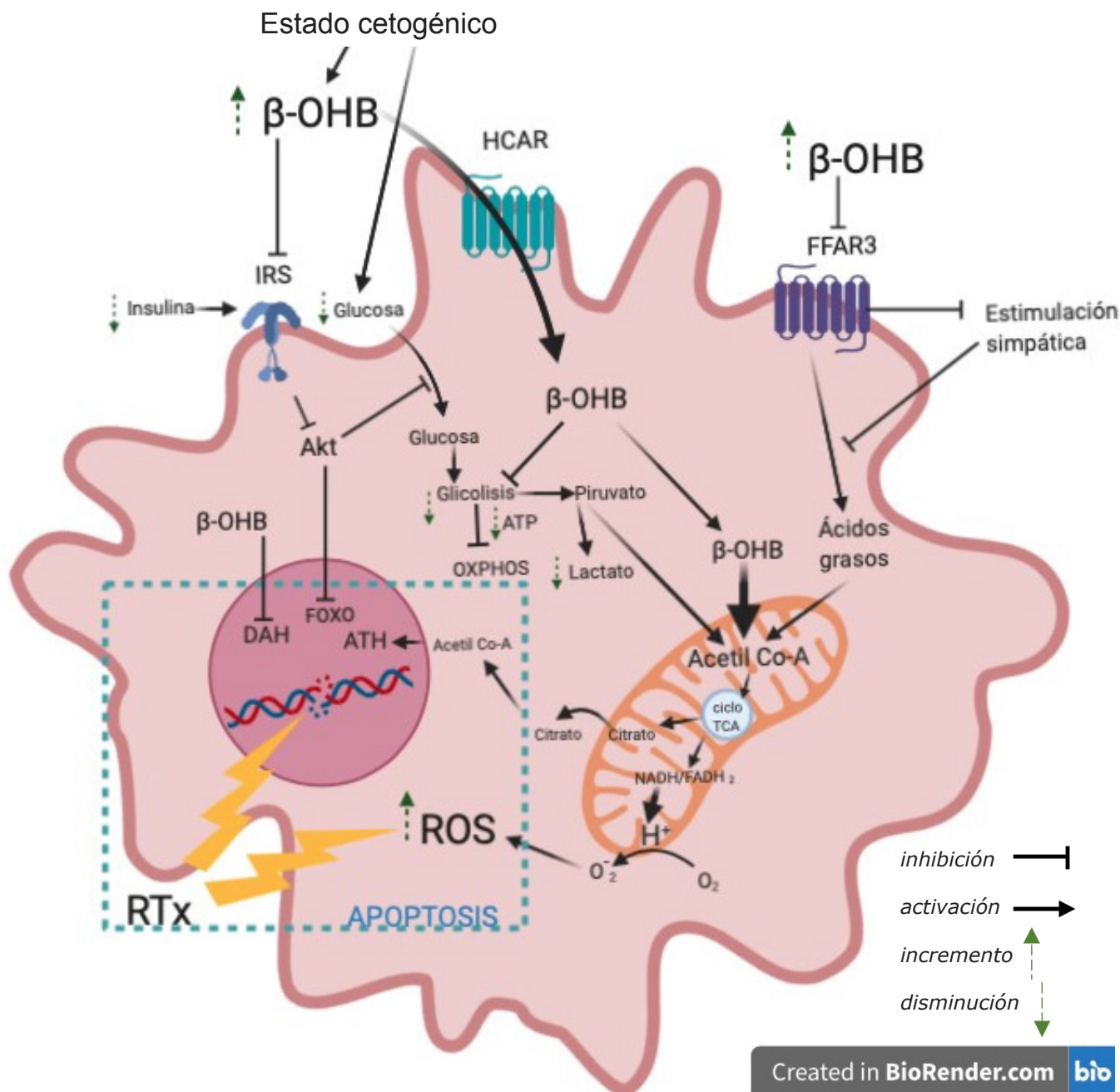


Figura 1. Mecanismos que conducen a eventos de apoptosis de las células neoplásicas mediante el efecto sinérgico de la radioterapia y las dietas cetogénicas. Las alteraciones metabólicas producidas por la dieta cetogénica buscan promover la radiosensibilidad y mejorar los efectos de la radioterapia. HCAR: receptor de ácidos hidrocarboxílicos, FFAR: receptor de ácidos grasos libres 3, DAH: deacetilasa de histonas clase I, ATH: acetiltransferasa de histonas, IRS: receptor de insulina. Imagen realizada con el programa gráfico Biorender.

además HCAR2 se ha descrito como un supresor de tumores de colon y cáncer de mama en modelos murinos (29). Por otra parte, el β OHB también se une y antagoniza al receptor de ácidos grasos libres 3 (FFAR3 o GPR41), otro receptor acoplado a $G_{i/o}$ que se encuentra presente en los ganglios simpáticos, suprimiendo la actividad simpática en ratones (30). Así, a través de las acciones de

HCAR2 y FFAR2 se puede reducir la lipólisis, el tono simpático y disminuir la actividad metabólica (Fig. 1).

En contraste, se ha descrito que los cuerpos cetónicos pueden comportarse como metabolitos y las enzimas involucradas en la cetogénesis y la cetólisis como oncogenes metabólicos, esto fue demostrado mediante ensayos *in vivo* e *in vitro* usando modelos

xenógrafos, líneas celulares de cáncer de mama y fibroblastos inmortalizados (31).

Dietas cetogénicas, factores proinflamatorios, angiogenesis y la vascularización tumoral

Las células neoplásicas son capaces de crear un microambiente adecuado para su desarrollo e invasión debido a que inducen la vascularización, la angiogenesis, los procesos proinflamatorios y suprimen la respuesta inmune, lo que en conjunto se ha asociado con la progresión del cáncer (20).

La angiogenesis en células neoplásicas es considerada un factor de riesgo en la progresión del cáncer, por lo que se han propuesto estrategias de anti-neovascularización como: la inhibición de factores endógenos que estimulen la formación de nuevos vasos sanguíneos, la estimulación de inhibidores endógenos que evitan la angiogenesis, la inhibición de moléculas que promueven la invasión de tejidos adyacentes relacionados a vasos sanguíneos del tumor. Para evitar la angiogenesis, es necesario generar una compleja interacción entre células endoteliales, proteínas de la matriz extracelular, factores de crecimiento, células murales y células de músculo liso para combatir el cáncer (32). En estudios realizados en modelos murinos con cáncer de cerebro, gástrico y hepático, al implementar dietas de restricción calórica o dieta cetogénica *ad libitum* en presencia de quimioterapia o sin ella, se observó una reducción en los niveles de vascularización resultando en una disminución de la hemorragia intratumoral (33–35). Durante la progresión tumoral, se ha observado que varios activadores angiogénicos, tales como los factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFs), interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral (TNF- α) y los factores inducibles a hipoxia (HIFs), están involucrados en el proceso de angiogenesis. En un modelo de glioma murino que se mantuvo bajo condiciones de dieta cetogénica o restricción calórica, presentó una reducción en la microvasculatura acompañado por una disminución en los niveles de expresión de los receptores VEGF-2 y HIF-1 α (36). A menudo las células neoplásicas que proliferan rápidamente presentan una alteración entre el balance del suministro de oxígeno y la alta demanda de este, resultando en un ambiente de hipoxia. HIF y la anhidrasa carbónica IX (CAIX) son comúnmente usados como marcadores de hipoxia que regulan las respuestas de hipoxia celular (37). En un modelo murino con glioma que se mantuvo con dieta cetogénica *ad libitum* mostró la reducción en los niveles de HIF-1 α y CAIX (36). Por otra parte, la inflamación y la inmunidad innata también se

han asociado con la tumorigénesis. En modelos murinos con glioma y cáncer de páncreas se ha encontrado que la dieta cetogénica mejora la respuesta inmune contra la progresión del cáncer (38). Además, una variedad de estudios *in vivo* e *in vitro* han mostrado que la dieta cetogénica y cuerpos cetónicos (en particular β OHB) tienen un efecto anti-inflamatorio vía la supresión del inflamasoma NLRP3 y la reducción de factores como TNF- α , IL-1, IL-6 y prostaglandina-E2 (20). NLRP3 es un complejo multiproteico que controla la activación de la caspasa-1 y la liberación de citocinas proinflamatorias IL-1 β e IL-18 de macrófagos (39). Por otra parte, otro grupo de estudio encontró que al utilizar cuerpos cetónicos únicamente el β OHB inhibe el ensamble del inflamasoma NLRP3 (40).

Las dietas cetogénicas y la regulación de la expresión génica

Diversos estudios en especies animales muestran que las dietas cetogénicas modulan la expresión de genes involucrados en respuesta al estrés oxidativo como: *Prdx4*, *Gpx*, *Serpinb1b*; en procesos de angiogenesis como: *Cox2* el gen *Noxo1* involucrado en la generación de EROS (41). En un modelo de glioma en ratones mostró que las dietas cetogénicas pueden reducir los patrones de expresión génica de *Serpin1b* y *Cox2*, además de la sobreexpresión de *Noxo1*, *Prdx4* y *Gpx2* en tumores (42). La regulación en la expresión de genes por las dietas cetogénicas puede ser el resultado de los niveles elevados de los cuerpos cetónicos.

Por otra parte, las modificaciones postraduccionales son mecanismos clave para la regulación epigenética, en otras palabras, son modificaciones químicas covalentes presentes en el DNA e histonas que definen la estructura de la cromatina referidos como marcas epigenéticas, con la particularidad de no alterar la secuencia del DNA como la información genética o el genotipo. Sin embargo, las marcas epigenéticas transforman el ambiente de la cromatina afectando la transcripción de genes. Por ejemplo, las modificaciones que sufren los residuos de lisina de histonas incluyendo la acetilación y la metilación (43).

La acetilación de histonas es realizada por un conjunto de enzimas acetiltransferasas en residuos de lisina interrumpiendo las interacciones electrostáticas entre la cadena de DNA y los nucleosomas ricos en lisina permitiendo la apertura de la cromatina para la maquinaria transcripcional; por el contrario, la metilación condensa la cromatina. Las modificaciones postraduccionales, incluyendo la propionilación, butirilación, succinilación, metil-

glutirilación y β -hidroxibutirilación pueden regular la expresión génica y están relacionadas directamente con la disponibilidad de acil-CoAs por que las especies acil-CoA cargadas negativamente son metabolitos altamente reactivos. Frecuentemente la competencia entre acil-CoAs por el mismo residuo de lisina es a través de la superposición de péptidos que contienen una variedad de modificaciones (44).

La β -hidroxibutirilación (Kbhb) fue descubierta al usar la técnica de espectrometría de masas de alta precisión en tándem. Cuarenta y cuatro marcas de Kbhb fueron encontradas y comparadas con el número de marcas acetiladas de histonas posteriormente fueron comparadas con variaciones fisiológicas y patológicas de concentraciones β -OHB en ratones diabéticos y en células embrionarias de riñón humano (HEK293), por lo que al analizarse los ensayos de inmunoprecipitación y experimentos de secuenciación de RNA observaron que estas marcas están asociadas con genes regulados positivamente en vías que responden al ayuno prolongado (45).

Se ha confirmado que las modificaciones de histonas por Kbhb correlaciona con la abundancia de β -hidroxibutirato y deshidrogenasa-CoA. Adicionalmente las deacetilasas de histonas están involucradas en diferentes estadios del cáncer. La expresión aberrante de las deacetilasas se ha asociado con una variedad de desarrollos neoplásicos, incluyendo tumores sólidos y hematológicos (46). En la mayor parte de los casos un alto nivel de deacetilasas de histonas se encuentra asociada con la severidad y lo avanzado de la enfermedad, relacionándolo con un pronóstico desfavorable en pacientes. Se ha demostrado que las dietas cetogénicas incrementan los niveles de acetilación de lisina así como de p53, frecuentemente el supresor de tumor más afectado en cáncer. Los autores especulan que la hiperacetilación de p53 y la estabilización pueden contribuir en disminuir la incidencia del cáncer en los ratones alimentados con una dieta cetogénica por un largo periodo (47). Sin embargo, Chriett *et al.*, no fue capaz de confirmar el efecto inhibitorio de β -OHB en las deacetilasas de histonas *in vivo* e *in vitro*; por otra parte, ellos reportaron que el butirato, un ácido graso de cadena corta con una estructura similar al β -OHB, es un fuerte inhibidor de las deacetilasas de histonas, dando como resultado un efecto antiinflamatorio (48). Se ha estimado que existen alrededor de 200 modificaciones postraduccionales diferentes y la identificación de blancos específicos que podrían ser útiles en el tratamiento de varias enfermedades, incluyendo algunos tipos de cáncer (20).

Dietas cetogénicas y la producción de especies reactivas de oxígeno

La reprogramación en el metabolismo en las células neoplásicas, las disfunciones mitocondriales y la inestabilidad al microambiente está asociada a una elevación continua en la producción de especies reactivas de oxígeno (EROS), que a su vez promueven la progresión tumoral y en algunos casos resistencia a las terapias (49). El glutatión como antioxidante y el factor de transcripción Nrf2 que regula los genes de enzimas antioxidantes, se ha propuesto que contribuyen en mantener el balance Redox (49). Se ha mostrado en modelos murinos que las dietas cetogénicas incrementan los niveles de glutatión, además de activar la vía de detoxificación Nrf2 (50). Además, en un modelo de glioma en ratón se observó que la dieta cetogénica disminuye la producción de EROS en células neoplásicas debido a la alteración en la expresión de genes que modulan los niveles de EROS y el estrés oxidativo (41). En contraste, se ha hipotetizado que el incremento en la producción de EROS en células neoplásicas puede compensarse por el aumento en $\text{NADH} + \text{H}^+$ y $\text{NADPH} + \text{H}^+$ a través de una elevada actividad en las vías: glicólisis y pentosas fosfato (51). Así que la limitación en el consumo de glucosa por la dieta cetogénica puede inducir selectivamente a un posible estrés oxidativo en células neoplásicas. Además, la combinación de la dieta cetogénica y la radiación ionizante aumenta el estrés oxidativo reduciendo el tamaño del tumor en ratones con cáncer de pulmón y de páncreas (52). La radioterapia favorece la generación de especies reactivas de oxígeno en células neoplásicas conduciéndolas a estrés celular, sin embargo, los tumores con poco oxígeno o la ausencia de éste son más resistentes a la radioterapia con respecto a los tumores con buen suministro de oxígeno (39). Se propone que la combinación de radioterapia más dieta cetogénica tiene efecto antitumoral debido a alteraciones en el balance redox de las células neoplásicas (20).

Propiedades de la radiación ionizante y el efecto sinérgico con dietas cetogénicas

La radiación ionizante en la actualidad es administrada percutáneamente utilizando rayos X polienergéticos, producidos por aceleradores lineales de 4-18 MV (53). Los eventos de ionización ocurren dentro de 10^{-16} - 10^{-13} s a este periodo se le conoce como fase física (54). En la siguiente fase fisicoquímica, la energía absorbida es distribuida dentro y entre las moléculas a través de energía de transferencia termodinámica produciendo radicales libres, y otras moléculas

reactivas dentro de 10^{-13} - 10^{-2} s después de la exposición a la radiación. El evento más común es la radiólisis del agua en el cual existen diferentes interacciones del agua con un protón o electrones libres que produce radicales libres ($H^{\bullet}$, $HO^{\bullet}$), electrones rodeados por moléculas de agua y otros compuestos reactivos (H_2 , H_2O_2 , $OH^{\bullet}$). La acción de la radiación ionizante es clasificada como directa o indirecta, dependiendo si la absorción de la energía que produce daño ocurre dentro de la misma molécula o en moléculas vecinas que difunden y reaccionan con las moléculas blanco (55). El blanco crucial de la radioterapia es el DNA nuclear (nDNA) y no así el citoplasma o la membrana celular; sin embargo, análisis biofísicos revelan que los eventos iniciales de ionización a partir de los rayos X no se encuentran homogéneamente distribuidos y pueden ocurrir de distintas formas con el potencial de agruparse a unos cuantos nanómetros de la radiación (56). En este caso, el daño al nDNA está asociado con múltiples sitios de daño dentro de unos pocos pares de bases por energía de absorción directa o por modificaciones indirectas a partir de EROS, principalmente el $HO^{\bullet}$ circundante que es capaz de interactuar con el nDNA. Además, el daño indirecto del nDNA depende de la cantidad de oxígeno y de los sistemas antioxidantes en el microambiente. En una célula diploide 1 Gy de radiación ionizante produce $\approx 10^5$ ionizaciones, ≈ 1000 modificaciones a bases del nDNA, ~ 1000 rupturas de la cadena simple, 25-40 rupturas de la doble cadena (54). El daño al nDNA provoca el reclutamiento de varias proteínas que le hacen frente al daño con la consecuente activación del checkpoint, que conducen a la reparación o la activación de vías que provocan la muerte celular (54). Por otra parte, la ionización también puede ocurrir dentro de la mitocondria. El DNA mitocondrial (mtDNA) es más vulnerable a la radiación ionizante que el nDNA debido a la falta de protección que proveen las histonas y mecanismos menos eficientes de reparación (57). El daño al mtDNA aumenta la disfunción mitocondrial, incrementando la fuga en la cadena transportadora de electrones, con un consecuente incremento en la producción de especies reactivas de nitrógeno y oxígeno, en particular la formación del anión superóxido ($O^{\bullet-}$). La disfunción mitocondrial dispara una respuesta de estrés alterando genes de transcripción nuclear (58). De acuerdo con Seyfried y Shelton (59) este mecanismo puede ser aprovechado como un blanco terapéutico y potenciado al usar restricción calórica o dieta cetogénica.

En todos los estudios realizados hasta el momento en los que mantuvieron en ayuno o utili-

zaron dietas cetogénicas como adyuvante en el tratamiento con radiación ionizante, se ha observado un efecto sinérgico favorable (Tabla 1). En un modelo de glioma murino GL26 mantuvieron en ayuno a los ratones por 24 horas antes de que fueran irradiados con dos fracciones de radiación ionizante de 5 y 2.5 Gy. Demostrando que la RTx retardó el crecimiento del tumor y prolongó la supervivencia de los ratones en comparación con los que solo recibieron RTx o los que solo se mantuvieron en ayuno (60). Otro estudio donde también utilizaron células de glioma murino, Abdelwahab et al., (52) describieron efectos adicionales usando la dieta cetogénica combinada con 2x2 Gy de RTx, observaron una mayor supervivencia de los ratones en estas condiciones, pero de manera paradójica los niveles de EROS se encontraron disminuidas en los tumores de ratones alimentados con la dieta cetogénica.

Allen et al., (14) evaluaron la combinación de una dieta cetogénica con radiación ionizante en un modelo xenógrafo de cáncer de pulmón en ratones, con un esquema convencional fraccionado de (34 x 1.8 Gy) e hipofraccionado (2 x 6 Gy). En ambos esquemas, la RTx más la dieta cetogénica mostraron un efecto benéfico, disminuyendo el crecimiento tumoral e incrementando la supervivencia. En un experimento adicional donde irradiaron 6 x 2 Gy, 3 veces por semana, la eficacia fue mejorada por la combinación de la dieta cetogénica y la radioterapia con la administración de carboplatino. Las muestras tumorales fueron recolectadas durante el uso de la dieta cetogénica y al finalizar el experimento de hipofraccionamiento, exhibiendo niveles más altos de estrés oxidativo en células neoplásicas, utilizando como marcador de lipoperoxidación 4-hidroxinonenal. Por otra parte, dos estudios en los que usaron la combinación de restricción calórica al 30% y radiación ionizante en un modelo de cáncer de mama triple negativo, observaron un efecto sinérgico antitumoral, relacionándolo con una regulación negativa del receptor IGF-1R y sus blancos río abajo Akt y PI3K en tumores primarios y metastásicos (61). Finalmente, se ha asociado la sobreexpresión de IGF-1R en células neoplásicas con una alta radioresistencia, debido a que IGF-1R se encuentra involucrado en la reparación de la doble cadena del DNA mediada por ATM (20).

Conclusiones

Las dietas cetogénicas pueden generar cambios en el metabolismo de las células neoplásicas y promover que los tratamientos que existen hoy en día sean más eficaces. Las células neoplásicas utilizan como principal fuente de energía la glucosa

a partir de glicólisis anaerobia. Numerosos estudios preclínicos muestran que utilizar dietas cetogénicas tendría un impacto negativo en su metabolismo energético. Por otra parte, los cuerpos cetónicos pueden ser utilizados como fuente de energía por las células no neoplásicas. Sin embargo, la

heterogeneidad en los regímenes dietéticos para provocar la cetosis probados en estudios clínicos y preclínicos, el número reducido de pacientes y controles y la falta de ensayos clínicos aleatorizados dificultan la elección del mejor esquema que debiera elegirse en cada tipo de cáncer.



REFERENCIAS

1. GBD Compare | IHME Viz Hub . [cited 2020 Apr 16].
2. Buono R, Longo VD. Starvation, Stress Resistance, and Cancer. *Trends Endocrinol Metab* . 2018;29(4):271–80.
3. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera E V, McCullough M, Gansler T, et al. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for Cancer Prevention: Reducing the Risk of Cancer With Healthy Food Choices and Physical Activity. *CA Cancer J Clin*. 2006;56(5):254–81.
4. Renehan AG, Soerjomataram I, Leitzmann MF. Interpreting the epidemiological evidence linking obesity and cancer: A framework for population-attributable risk estimations in Europe. *Eur J Cancer* . 2010;46(14):2581–92.
5. Klement RJ. Fasting, Fats, and Physics: Combining Ketogenic and Radiation Therapy against Cancer. *Complement Med Res*. 2018;25(2):102–13.
6. Warburg Otto, Wind Franz NE. The metabolism of tumours in body. *J Gen Physiol*. 1927;1(3653):74.
7. Lu Jianrong, Tan Ming CQ. The Wargurg effect in tumor progression: Mitochondrial oxidative metabolism as an anti-metastasis mechanism. *Cancer Lett* . 2015;356(2):156–64.
8. Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. MTOR: From growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. Vol. 12, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Publishing Group; 2011. p. 21–35.
9. Kroemer G, Pouyssegur J. Tumor Cell Metabolism: Cancer's Achilles' Heel. *Cancer Cell*. 2008;13(6):472–82.
10. Dang C V., Le A, Gao P. MYC-induced cancer cell energy metabolism and therapeutic opportunities. *Clin Cancer Res* . 2009;15(21):6479–83.
11. DeBerardinis RJ, Lum JJ, Hatzivassiliou G, Thompson CB. The Biology of Cancer: Metabolic Reprogramming Fuels Cell Growth and Proliferation . Vol. 7, *Cell Metabolism*. 2008;. p. 11–20.
12. Winter SF, Loebel F, Dietrich J. Role of ketogenic metabolic therapy in malignant glioma: A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol* . 2017;112:41–58.
13. Klement RJ, Sweeney RA. Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: I. Initial clinical experience with six prospectively studied patients. *BMC Res Notes*. 2016;9(1):143.
14. Allen BG, Bhatia SK, Buatti JM, Brandt KE, Lindholm KE, Button AM, et al. Ketogenic diets enhance oxidative stress and radio-chemotherapy responses in lung cancer xenografts. *Clin Cancer Res*. 2013;19(14):3905–13.
15. Ketogenic Diet Phase 1 for Head & Neck Cancer Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01975766>
16. Ketogenic Diet With Chemoradiation for Lung Cancer (KETOLUNG) ClinicalTrials.gov. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419587>
17. Ketogenic Diet With Concurrent Chemoradiation for Pancreatic Cancer. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01419483>
18. Klement RJ. The influence of ketogenic therapy on the 5 R's of radiobiology. Vol. 95, *International Journal of Radiation Biology*. Taylor and Francis Ltd; 2017. p. 394–407.
19. Newman JC, Verdin E. β -hydroxybutyrate: Much more than a metabolite. Vol. 106, *Diabetes Research and Clinical Practice*. Elsevier Ireland Ltd; 2014. p. 173–81.
20. Weber DD, Aminzadeh-Gohari S, Tulipan J, Catalano L, Feichtinger RG, Kofler B. Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? *Mol Metab*. 2020;33:102–21.
21. Urbain P, Strom L, Morawski L, Wehrle A, Deibert P, Bertz H. Impact of a 6-week non-energy-restricted ketogenic diet on physical fitness, body composition and biochemical parameters in healthy adults. *Nutr Metab* . 2017 Feb 20 [cited 2020 Apr 16];14(1):17.

22. Janku F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients . Vol. 59, Cancer Treatment Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2017 [cited 2020 Apr 16]. p. 93–101.
23. Hopkins BD, Pauli C, Xing D, Wang DG, Li X, Wu D, et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature*. 2018 Aug 23;560(7719):499–503.
24. De Feyter HM, Behar KL, Rao JU, Madden-Hennessey K, Ip KL, Hyder F, et al. A ketogenic diet increases transport and oxidation of ketone bodies in RG2 and 9L gliomas without affecting tumor growth. *Neuro Oncol*. 2016;18(8):1079–87.
25. Dang MT, Wehrli S, Dang C V, Curran T. The ketogenic diet does not affect growth of Hedgehog pathway medulloblastoma in mice. *PLoS One* . 2015;10(7):1–12.
26. Zhang J, Jia PP, Liu Q Le, Cong MH, Gao Y, Shi HP, et al. Low ketolytic enzyme levels in tumors predict ketogenic diet responses in cancer cell lines *in vitro* and *in vivo*. *J Lipid Res* . 2018 [cited 2020 Apr 24];59(4):625–34.
27. Shakery A, Pourvali K, Ghorbani A, Fereidani SS, Zand H. Beta-hydroxybutyrate promotes proliferation, migration and stemness in a subpopulation of 5FU treated SW480 Cells: Evidence for metabolic plasticity in colon cancer. *Asian Pacific J Cancer Prev* . 2018 Nov 29 [cited 2020 Apr 24];19(11):3287–94.
28. Bartmann C, Janaki Raman SR, Flöter J, Schulze A, Bahlke K, Willingstorfer J, et al. Beta-hydroxybutyrate (3-OHB) can influence the energetic phenotype of breast cancer cells, but does not impact their proliferation and the response to chemotherapy or radiation. *Cancer Metab*. 2018 Dec;6(1).
29. Rahman M, Muhammad S, Khan MA, Chen H, Ridder DA, Müller-Fielitz H, et al. The β -hydroxybutyrate receptor HCA 2 activates a neuroprotective subset of macrophages. *Nat Commun*. 2014 May 21;5(1):1–11.
30. Kimura I, Inoue D, Maeda T, Hara T, Ichimura A, Miyauchi S, et al. Short-chain fatty acids and ketones directly regulate sympathetic nervous system via G protein-coupled receptor 41 (GPR41). *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2011 May 10;108(19):8030–5.
31. Martinez-Outschoorn UE, Lin Z, Whitaker-Menezes D, Howell A, Sotgia F, Lisanti MP. Ketone body utilization drives tumor growth and metastasis. *Cell Cycle*. 2012 Nov 1;11(21):3964–71.
32. Rajabi M, Mousa SA. The role of angiogenesis in cancer treatment. *Biomedicines*. 2017;5(2).
33. Otto C, Kaemmerer U, Illert B, Muehling B, Pfetzer N, Wittig R, et al. Growth of human gastric cancer cells in nude mice is delayed by a ketogenic diet supplemented with omega-3 fatty acids and medium-chain triglycerides. *BMC Cancer*. 2008 Apr 30;8.
34. Aminzadeh-Gohari S, Feichtinger RG, Vidali S, Locker F, Rutherford T, O'Donnel M, et al. A ketogenic diet supplemented with medium-chain triglycerides enhances the anti-tumor and anti-angiogenic efficacy of chemotherapy on neuroblastoma xenografts in a CD1-nu mouse model. *Oncotarget* . 2017 Sep 12 [cited 2020 Apr 24];8(39):64728–44.
35. Poff AM, Ari C, Seyfried TN, D'Agostino DP. The Ketogenic Diet and Hyperbaric Oxygen Therapy Prolong Survival in Mice with Systemic Metastatic Cancer. *PLoS One* . 2013 Jun 5 [cited 2020 Apr 24];8(6):e65522.
36. Woolf EC, Curley KL, Liu Q, Turner GH, Charlton JA, Preul MC, et al. The ketogenic diet alters the hypoxic response and affects expression of proteins associated with angiogenesis, invasive potential and vascular permeability in a mouse glioma model. *PLoS One*. 2015 Jun 17;10(6).
37. Petrova V, Annicchiarico-Petruzzelli M, Melino G, Amelio I. The hypoxic tumour microenvironment. Vol. 7, *Oncogenesis*. Nature Publishing Group; 2018.
38. Lussier DM, Woolf EC, Johnson JL, Brooks KS, Blattman JN, Scheck AC. Enhanced immunity in a mouse model of malignant glioma is mediated by a therapeutic ketogenic diet. *BMC Cancer* . 2016 Dec 13 [cited 2020 Apr 19];16(1):310.
39. Nakamura K, Tonouchi H, Sasayama A, Ashida K. A ketogenic formula prevents tumor progression and cancer cachexia by attenuating systemic inflammation in colon 26 tumor-bearing mice. *Nutrients*. 2018 Feb 14;10(2).
40. Youm YH, Nguyen KY, Grant RW, Goldberg EL, Bodogai M, Kim D, et al. The ketone metabolite β -hydroxybutyrate blocks NLRP3 inflammasome-mediated inflammatory disease. *Nat Med* . 2015 Mar [cited 2020 Apr 25];21(3):263–9.
41. Stafford P, Abdelwahab MG, Kim DY, Preul MC, Rho JM, Scheck AC. The ketogenic diet reverses gene expression patterns and reduces reactive oxygen species levels when used as an adjuvant therapy for glioma. *Nutr Metab*. 2010;7:74.
42. Scheck AC, Abdelwahab MG, Fenton KE, Stafford P. The ketogenic diet for the treatment

- of glioma: Insights from genetic profiling. *Epilepsy Res* . 2012 Jul [cited 2020 Apr 25];100(3):327-37.
43. Ruan H Bin, Crawford PA. Ketone bodies as epigenetic modifiers . Vol. 21, *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*. Lippincott Williams and Wilkins; 2018 [cited 2020 Apr 25]. p. 260-6.
44. Sabari BR, Zhang D, Allis CD, Zhao Y. Metabolic regulation of gene expression through histone acylations. Vol. 18, *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. Nature Publishing Group; 2017 [cited 2020 Apr 25]. p. 90-101.
45. Xie Z, Zhang D, Chung D, Tang Z, Huang H, Dai L, et al. Metabolic Regulation of Gene Expression by Histone Lysine β -Hydroxybutyrylation. *Mol Cell* . 2016 Apr 21 [cited 2020 Apr 25];62(2):194-206.
46. Li Y, Seto E. HDACs and HDAC inhibitors in cancer development and therapy. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2016 Oct 1;6(10).
47. Roberts MN, Wallace MA, Tomilov AA, Zhou Z, Marcotte GR, Tran D, et al. A Ketogenic Diet Extends Longevity and Healthspan in Adult Mice. *Cell Metab* . 2017 Sep 5 [cited 2020 Apr 25];26(3):539-546.e5.
48. Chriett S, Dąbek A, Wojtala M, Vidal H, Balcerczyk A, Pirola L. Prominent action of butyrate over β -hydroxybutyrate as histone deacetylase inhibitor, transcriptional modulator and anti-inflammatory molecule. *Sci Rep*. 2019 Dec 1;9(1):1-14.
49. Kumari S, Badana AK, Murali Mohan G, Shailender G, Malla RR. Reactive Oxygen Species: A Key Constituent in Cancer Survival. Vol. 13, *Biomarker Insights*. SAGE Publications Ltd; 2018.
50. Milder JB, Liang LP, Patel M. Acute oxidative stress and systemic Nrf2 activation by the ketogenic diet. *Neurobiol Dis*. 2010 Oct;40(1):238-44.
51. Aykin-Burns N, Ahmad IM, Zhu Y, Oberley LW, Spitz DR. Increased levels of superoxide and H_2O_2 mediate the differential susceptibility of cancer cells versus normal cells to glucose deprivation. *Biochem J*. 2009 Feb 15;418(1):29-37.
52. Abdelwahab MG, Fenton KE, Preul MC, Rho JM, Lynch A, Stafford P, et al. The ketogenic diet is an effective adjuvant to radiation therapy for the treatment of malignant glioma. *PLoS One*. 2012 May 1;7(5):e36197.
53. Krieger H. Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes. *Grundlagen der Strahlungsphysik und des Strahlenschutzes*. Springer Berlin Heidelberg; 2017.
54. Begg BW and A. Irradiation-induced damage and the DNA damage response. 2009 Mar 27;19-34.
55. Ward JF. The yield of DNA double-Strand breaks produced intracellularly by ionizing radiation: A review. Vol. 57, *International Journal of Radiation Biology*. Informa Healthcare; 1990. p. 1141-50.
56. RL W, KG H. Radionuclide Toxicity in Cultured Mammalian Cells. Elucidation of the Primary Site for Radiation-Induced Division Delay. *Radiat Res*. 1977;69(2):348-358.
57. Yakes FM, Van Houten B. Mitochondrial DNA damage is more extensive and persists longer than nuclear DNA damage in human cells following oxidative stress. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1997 Jan 21;94(2):514-9.
58. Cannino G, Di Liegro CM, Rinaldi AM. Nuclear-mitochondrial interaction . Vol. 7, *Mitochondrion*. 2007 [cited 2020 Apr 25]. p. 359-66.
59. Seyfried TN, Shelton LM. Cancer as a metabolic disease. Vol. 7, *Nutrition and Metabolism*. BioMed Central; 2010. p. 1-22.
60. Safdie F, Brandhorst S, Wei M, Wang W, Lee C, Hwang S, et al. Fasting Enhances the Response of Glioma to Chemo- and Radiotherapy. *PLoS One*. 2012 Sep 11;7(9).
61. Simone BA, Dan T, Palagani A, Jin L, Han SY, Wright C, et al. Caloric restriction coupled with radiation decreases metastatic burden in triple negative breast cancer. *Cell Cycle* . 2016 Sep 1 [cited 2020 Apr 24];15(17):2265-74.
62. Zhou W, Mukherjee P, Kiebish MA, Markis WT, Mantis JG, Seyfried TN. The calorically restricted ketogenic diet, an effective alternative therapy for malignant brain cancer. *Nutr Metab*. 2007;4:5.
63. Kasumi E, Sato N. A ketogenic diet improves the prognosis in a mouse model of peritoneal dissemination without tumor regression. *J Clin Biochem Nutr*. 2019;64(3):201-8.
64. Sperry J, Belle JE Le, Condro MC, Guo L, Braas D, Vanderveer-Harris N, et al. Metabolism of fatty acids and ketone bodies for glioblastoma growth: Implications for Ketogenic Diet Therapy. *bioRxiv*. 2019 Jun 4;659474.
65. Byrne FL, Hargett SR, Lahiri S, Roy RJ, Berr SS, Caldwell SH, et al. Serial MRI imaging reveals minimal impact of ketogenic diet on established liver tumor growth. *Cancers (Basel)* . 2018 Sep 5 [cited 2020 Jul 4];10(9).
66. Zhuang Y, Chan DK, Haugrud AB, Miskimins WK. Mechanisms by Which Low Glucose Enhances the Cytotoxicity of Metformin to Cancer Cells Both *In Vitro* and *In Vivo*.

- Shridhar V, editor. PLoS One . 2014 Sep 25 [cited 2020 Apr 24];9(9):e108444.
67. Saleh AD, Simone BA, Palazzo J, Savage JE, Sano Y, Dan T, et al. Caloric restriction augments radiation efficacy in breast cancer. *Cell Cycle* . 2013 Jun 15 [cited 2020 Apr 24];12(12):1955–63.
 68. Xia S, Lin R, Jin L, Zhao L, Kang HB, Pan Y, et al. Prevention of Dietary-Fat-Fueled Ketogenesis Attenuates BRAF V600E Tumor Growth. *Cell Metab* . 2017 Feb 7 [cited 2020 Apr 24];25(2):358–73.
 69. Zahra A, Fath MA, Opat E, Mapuskar KA, Bhatia SK, Ma DC, et al. Consuming a Ketogenic Diet while Receiving Radiation and Chemotherapy for Locally Advanced Lung Cancer and Pancreatic Cancer: The University of Iowa Experience of Two Phase 1 Clinical Trials. *Radiat Res*. 2017 Jun;187(6):743–54.
 70. Allott EH, Macias E, Sanders S, Knudsen BS, Thomas G V., Hursting SD, et al. Impact of carbohydrate restriction in the context of obesity on prostate tumor growth in the Hi-Myc transgenic mouse model. *Prostate Cancer ProsStatic Dis* . 2017 Jun 1 [cited 2020 Apr 24];20(2):165–71.
 71. Liskiewicz AD, Kasprowska D, Wojakowska A, Polanski K, Lewin-Kowalik J, Kotulska K, et al. Long-term High Fat Ketogenic Diet Promotes Renal Tumor Growth in a Rat Model of Tuberous ScroSis. *Sci Rep* . 2016 Feb 19 [cited 2020 Apr 24];6:21807.

LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA 2 EN HIPERTENSIÓN, DIABETES Y OBESIDAD, Y SU PARTICIPACIÓN EN LA VULNERABILIDAD ANTE EL VIRUS SARS-CoV-2*

Cristian Julian Arriero Carrillo y Angélica Rueda y Sánchez de la Vega**

Departamento de Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN, Av. IPN 2508 Col. San Pedro Zacatenco CP. 07300. Ciudad de México, México.

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

RESUMEN

El sistema renina angiotensina aldosterona (SAAR) juega un papel crucial en el mantenimiento de la presión arterial, de las concentraciones de sales, líquidos en el organismo. En este sistema participa como corregulador la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), una metalopeptidasa de Zn^{2+} cuya principal función es hidrolizar la angiotensina II para generar angiotensina 1-7, que actúa sobre los receptores MAS induciendo vasodilatación. Estudios en ratones demuestran que la expresión y la actividad de ACE2 se ven reducidas en la diabetes y la hipertensión. Estos dos padecimientos se han identificado como factores de riesgo para desarrollar cuadros graves en la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 (COVID-19). Este virus presenta una proteína denominada espiga (proteína S) que tienen un dominio de unión a receptor (RBD) que interacciona con el dominio metalopeptidasa de ACE2 de las células para infectarlas. Un gran porcentaje de personas con diabetes e hipertensión son tratadas con fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (ACE) y bloqueadores de los receptores de angiotensina, los cuales aumentan la expresión y actividad de ACE2, por lo que se cree que esto participa en incrementar la vulnerabilidad ante el SARS-CoV-2; sin embargo, no hay datos concluyentes. En esta revisión analizamos los datos más recientes acerca de la estructura de ACE2 y los cambios en su expresión y actividad en hipertensión, diabetes, y obesidad.

ABSTRACT

The renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) plays a crucial role in maintaining blood pressure and the concentrations of salts and fluids in the body. Within this system participates as a co-regulator the angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) a Zn^{2+} metalloproteinase which main function is to hydrolyze angiotensin II to generate angiotensin 1-7, that acts on MAS receptors inducing vasodilation. Studies in mice show that the expression and activity of ACE2 are reduced in diabetes and hypertension. These two diseases have been identified as key factors in the development of severe conditions in coronavirus infection SARS-CoV-2 (COVID-19). This virus has a protein called spike (S-protein) containing a receptor-binding domain (RBD) that interacts with the metalloproteinase domain of ACE2 in target cells to infect them. A large percentage of people with diabetes and hypertension are treated with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin receptor blockers, which increase the expression and activity of ACE2, and it is considered that this change is involved in increased vulnerability to SARS-CoV-2 infection; however, there are no conclusive data. In this review, we analyzed state-of-the-art data about the structure of ACE2 and modifications in its expression and activity in hypertension, diabetes and obesity.

Abreviaturas: ACE, enzima convertidora de angiotensina; ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2; SAAR, Sistema Renina Angiotensina Aldosterona; DM, diabetes mellitus; CLD, dominio colectrina; PD, dominio metalopeptidasa.

PALABRAS

CLAVE:

Sistema Renina Angiotensina Aldosterona, enzima convertidora de angiotensina; hipertensión, diabetes, SARS-CoV-2, COVID-19.

KEY WORDS:

Renin Angiotensin Aldosterone System, angiotensin-converting enzyme, hypertension, diabetes, SARS-CoV-2, COVID-19.

Introducción

El Sistema Renina Angiotensina Aldosterona (RAAS, por sus siglas en inglés) juega un papel esencial en la regulación de la función cardiovascular y la presión arterial sistémica, así como en el mantenimiento adecuado de las concentraciones de sales y homeostasis de líquidos. La disrupción en este sistema conlleva al desarrollo de hipertensión y trastornos cardiovasculares asociados (1).

Cuando se reduce el flujo sanguíneo renal, las células yuxtaglomerulares de los riñones secretan renina, una aspartil proteasa que escinde el angiotensinógeno circulante producido por el hígado para formar el decapeptido inactivo angiotensina I; éste es escindido por la enzima convertidora de angiotensina (ACE, por sus siglas en inglés de *Angiotensin-converting enzyme*) que se encuentra principalmente en el endotelio de los vasos pulmonares, dando lugar al octapéptido bioactivo angiotensina II. Ang-II se une a dos tipos de receptor transmembranales (AT1 y AT2). Particularmente AT1 está acoplado a una proteína G heterotrimérica que desencadena una amplia gama de efectos biológicos, incluidos la secreción de aldosterona, la retención de sal y agua, la inflamación, proliferación, fibrosis y la vasoconstricción arteriolar potente (2-4).

Existe un sistema de co-regulación de RAAS en el que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) actúa principalmente sobre la angiotensina II y la convierte en angiotensina 1-7, la cual actúa sobre los receptores MAS (por sus siglas en inglés de *Mitochondrial ASsembly*) induciendo la vasodilatación arteriolar (2-5) (Fig. 1).

La enzima convertidora de angiotensina 2 (o ACE2 por sus siglas en inglés) es el primer homólogo humano conocido de ACE y contrario a lo que se pensaba, su función fisiológica es diferente a la de ACE. La ACE2 fue descrita por primera vez por dos grupos de investigadores en el año 2000, el de Sarah R. Tipnis y el de Mary Donoghue (6, 7). Este último la identificó a partir de la secuenciación 5' de una biblioteca de cDNA de ventrículo con insuficiencia cardíaca (7).

La ACE2 es una metalopeptidasa de Zn^{2+} que funciona principalmente como una carboxipeptidasa. ACE2 es un componente del RAAS al que inicialmente se le demostró su acción sobre angiotensina I, a la cual escindía en angiotensina 1-9. Posteriormente en otro estudio se mostró una mayor eficiencia de la enzima para la hidrólisis de angiotensina II a angiotensina 1-7. Se ha determinado que angiotensina 1-7 actúa sobre el receptor MAS induciendo la vasodilatación, la anti-proliferación y la apoptosis, por lo que en términos

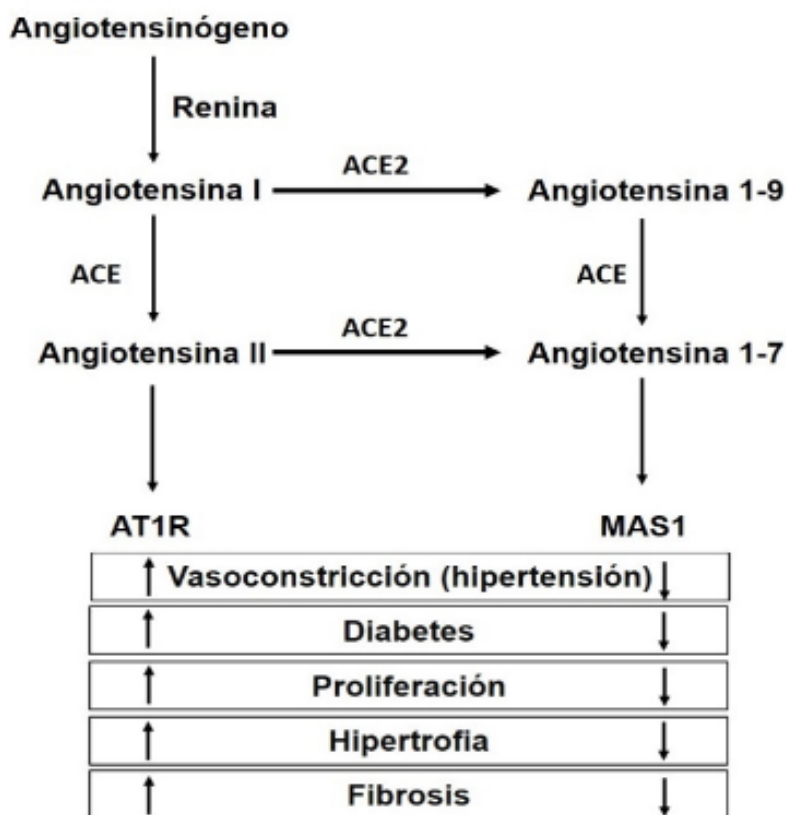


Figura 1. Funciones duales del sistema renina angiotensina aldosterona (RAAS) con efectos opuestos sobre la regulación cardiovascular. La renina convierte al angiotensinógeno en angiotensina I, que posteriormente es convertido por la enzima convertidora de angiotensina (ACE) en angiotensina II, la cual actúa sobre su receptor (AT1R) y ejerce sus efectos fisiológicos. ACE2 convierte angiotensina II a angiotensina 1-7, que a través de su receptor MAS1 contrarresta los efectos de la vía ACE/angiotensina II/AT1R. ACE2 también puede transformar angiotensina I a angiotensina 1-9 que ulteriormente será transformada por ACE a angiotensina 1-7, pero esta vía es menos frecuente ya que ACE2 tiene menor afinidad por angiotensina I. Figura a partir de Marian AJ (5).

generales se puede establecer que ejerce efectos contrarios a la angiotensina II en el RAAS (2).

La ACE2 se ha identificado como un receptor funcional para el tipo de coronavirus que está relacionado con el síndrome respiratorio agudo (SARS) (8). Debido a que las enfermedades cardiovasculares, la hipertensión y la diabetes aumentan la vulnerabilidad a desarrollar una enfermedad grave en personas que son infectadas con el virus SARS-CoV-2, es importante estudiar las causas entre la asociación de estas enfermedades metabólicas con los cambios en la expresión de ACE2.

En esta revisión hacemos un análisis de la estructura y función fisiológica de ACE2 dentro del RAAS. Por otra parte, también analizamos los cambios de expresión de ACE2 reportados en diabetes, hipertensión, y el uso de fármacos antihipertensivos que podrían asociarse a un aumento para desarrollar una enfermedad grave por la infección con el virus SARS-CoV-2.

Estructura de ACE2

La enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) se expresa preferentemente en la superficie apical de las células de riñón, en endotelios del corazón, en las células epiteliales alveolares tipo 2, endoteliales arteriales y venosas, en células del músculo liso arterial, enterocitos del intestino delgado, células de Leydig, células de Sertoli, en células de la corteza cerebral, hipotálamo, tronco encefálico y cuerpo estriado (2, 9, 10).

Esta enzima se descubrió y se clonó por primera vez en el año 2000 (6, 7). El gen de ACE2 se encuentra localizado en la sub-banda 2, banda 2, región 2 del brazo p en el cromosoma X (Xp22.2) (11). La ACE2 es una proteína transmembranal de tipo 1 de un solo pase, cuya secuencia comprenden 805 residuos de aminoácidos y contiene una secuencia consenso HEXXH de unión a Zn^{2+} (donde X es cualquier aminoácido con carga) (6). Esta enzima consta de una región extracelular constituida por dos dominios, el primero localizado en la región N-Terminal que corresponde al dominio metalopeptidasa (PD) de Zn^{2+} (residuos del 19 al 611) y el segundo dominio denominado de colectrina (CLD, del residuo 612 al 740). La región transmembrana que abarca los residuos 741-761; y por último la parte intracelular de ACE2 que corresponde a los residuos 762-805 dentro de la región C-Terminal (Fig. 2A) (8).

Las principales modificaciones postraduccionales que se presentan en ACE2 son las glicosilaciones en las asparaginas 53, 90, 103, 322, 432, 546 y 690. Particularmente, la N-glicosilación en

la posición 90 se ha encontrado que puede reducir la infectividad por SARS. Otra característica es la formación de puentes disulfuro entre las cisteínas 133-144, 344-361 y 530-542, lo que le confiere estabilidad a la proteína (8).

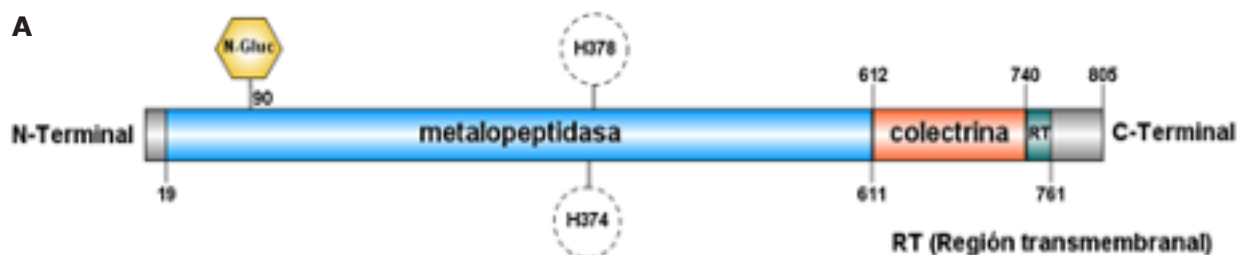
En la región extracelular el dominio metalopeptidasa está conformado principalmente por estructuras de α -hélices. La enzima también contiene hojas β -plegadas desde la posición 138 a la 152 aproximadamente y es la región de mayor número de glicosilaciones. El dominio colectrina tiene más estructuras β -plegadas seguida de la región transmembranal de un pase con estructura de α -hélice. Es importante mencionar que el sitio de unión del virus SARS-CoV-2 se encuentra en el dominio (Fig. 2B) (12).

La estructura cuaternaria de ACE2 se determinó por crio-microscopía electrónica, con ACE2 formando un complejo con la proteína transportadora de aminoácidos neutros dependiente de Na^+ (B^0AT1) para mantenerla estabilizada (ACE2 es una chaperona de B^0AT1). La proteína ACE2 se encontró en forma de homodímero en el cual se identificó una región entre los residuos 616 a 726 que le denominan el dominio cuello de plegado similar a la ferredoxina que junto con el dominio PD contribuyen a la dimerización, por lo que sugieren que la homodimerización es dependiente sólo de ACE2 (Fig. 2B), con lo que se infiere que ACE2 puede ser un homodímero aún en ausencia de B^0AT1 (13).

La ACE2 también existe en forma soluble, aunque no se conoce bien su función, una característica que mantiene a pesar de que no se encuentra anclada a la membrana es que no pierde su dominio PD activo, esto es de gran relevancia porque es el sitio de interacción con el virus SARS-CoV-19, y esto podría ser de ayuda para disminuir la interacción del virus con ACE2 de membrana y reducir la infección en las células (13).

Alteraciones en la expresión de ACE2 en diabetes

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no la utiliza eficientemente. El efecto de la DM no controlada es el aumento en los niveles de glucosa en la sangre (hiperglicemia), que con el tiempo genera un daño generalmente irreversible sobre órganos y sistemas, principalmente en el sistema nervioso, el corazón, los riñones y los vasos sanguíneos (14). Según la última estimación de la Organización Mundial de la Salud (OMS), 422 millones de adultos en el mundo tenían DM en el



B

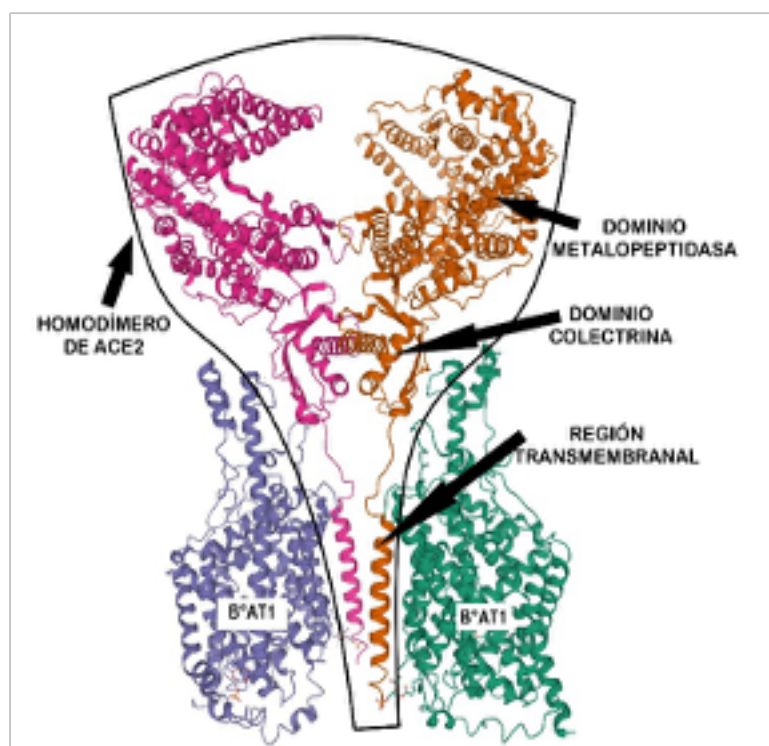


Figura 2. Descripción general de la estructura de ACE2. A) Representación lineal de ACE2 (creada con el software GPS) que consta de 805 aminoácidos, tiene una región extracelular en la que se encuentran dos dominios. El dominio metalopeptidasa que contiene los sitios activos de unión a Zn^{2+} en H374 e H378 y el dominio colectrina. B) Estructura de ACE2 en su forma dimérica (las estructuras en color rosa y anaranjado corresponden cada una a un monómero) obtenida por criomicroscopía electrónica con una alta resolución (2.9 Å). ACE2 está formando un complejo con el transportador de aminoácidos neutros dependiente de sodio ($B^{\circ}AT1$). Imagen obtenida de Protein Data Bank (código PDB: 6M18).

2014. México ocupa el noveno lugar en casos de personas con DM, los últimos datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) registran a 8.6 millones de personas mayores de 20 años con DM, lo que equivale al 10.3 % de la población en México (15).

Las complicaciones crónicas de la DM incluyen la cardiomiopatía diabética (14), complicaciones vasculares diabéticas (microvasculares y macrovasculares), nefropatía diabética, neuropatía diabética y retinopatía diabética, asociadas principalmente a alteraciones vasculares. Por lo tanto, los pacientes diabéticos tienen un mayor riesgo de desarrollar

hipertensión, infarto agudo al miocardio, enfermedad renal y accidente cerebrovascular.

La relación entre ACE2 y DM no ha sido estudiada a detalle, gran parte de los datos generados hasta ahora han sido en modelos animales. La infusión de Ang-II o la dieta alta en grasas y sacarosa incrementó la intolerancia a la glucosa y la resistencia a insulina en ratones transgénicos que no expresan ACE2 (ACE *knock-out*, o ACE2KO) respecto a los controles (16). Otro estudio describe la disminución de los niveles de ACE2 en pacientes con DM tipo 2 (17). Esta disminución de los niveles de ACE2 puede estar relacionados con la fisiopatología de

la diabetes, ya que se ha visto actúa como un protector de la resistencia a la insulina (17).

Un estudio en islotes pancreáticos propone que ACE y ACE2, al regular los niveles de angiotensina II y/o angiotensina 1-7 están involucradas en el control de la secreción de insulina en la medida en que los niveles locales influyen en el flujo sanguíneo de péptidos de angiotensina (18). La disminución en la expresión o actividad de ACE2 en el páncreas puede desempeñar un papel fundamental en el desarrollo de la diabetes. La reducción en los niveles de ACE2 aumenta la angiotensina II, lo que promueve la baja en el flujo sanguíneo hacia los islotes y aumenta el estrés oxidativo, causando la apoptosis de las células β pancreáticas, lo que a su vez disminuye la secreción de insulina (18). Acciones similares de estos péptidos a nivel renal pueden determinar también la disminución de la tasa de filtración glomerular en las fases posteriores de la diabetes (19). Los ratones ACE2-KO alimentados con dietas altas en calorías, presentaron intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina, lo cual fue por la angiotensina 1-7 (16). También se observó que en el tejido muscular y el adiposo de estos ratones ACE2-KO hay una disminución en la expresión génica del factor específico de miocitos 2A (MEF2A) y la expresión de la proteína GLUT4 debido a que MEF2A es un factor transcripcional que regula la expresión de GLUT4. En los ratones ACE2KO se reportó que la angiotensina 1-7 regula positivamente los niveles de mRNA de las proteínas MEF2A y GLUT4. Estos hallazgos sugieren que la señalización de angiotensina 1-7/MAS favorece la absorción de glucosa en estos tejidos (16).

Adicionalmente, estudios en ratones (C57BL6) a los que se les indujo DM tipo I (con estreptozotocina, o modelo diabético STZ) han revelado la disminución en la actividad y expresión de ACE2 en el corazón y la vasculatura (20). Por el contrario, se ha demostrado que la ACE2 aumenta en el riñón de diferentes modelos de nefropatía diabética, particularmente en el modelo diabético STZ y los ratones diabéticos no obesos (NOD). En otro estudio en ratones NOD, se demostró un aumento significativo en el suero, el páncreas y el corazón de la actividad ACE2 en comparación con los ratones a los 21 y 40 días después del inicio de la diabetes. Además, la actividad de ACE2 también aumentó en el hígado a los 40 días de diabetes en ratones NOD. Sin embargo, en los pulmones no hubo aumento significativo en la actividad de ACE2 (21). Por último, en seres humanos se ha visto que el tratamiento con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) ha reducido la incidencia de diabetes, ya que se ha demostrado que los IECA son fármacos que incrementan los

niveles de ACE2 que ejerce un efecto protector ante la progresión de esta enfermedad (19, 22).

Alteraciones en la expresión de ACE2 en la hipertensión

La hipertensión, también denominada como tensión arterial elevada, es un trastorno en el que los vasos sanguíneos se encuentran sometidos a una presión persistentemente alta lo que puede generar daños graves y permanentes. La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias al ser bombeadas por el corazón. Cada vez que el corazón late, bombea sangre a los vasos que la llevan a todas las partes del cuerpo. Mientras más alta es la tensión, más fuerza tiene que realizar el corazón para bombear. La presión arterial se expresa como: 1) presión arterial sistólica, que representa la tensión que ejerce la sangre sobre los vasos cuando el corazón se contrae; y 2) la presión arterial diastólica, que es la presión ejercida sobre los vasos cuando el corazón se relaja entre un latido y otro (23). La hipertensión se diagnostica cuando en al menos dos días diferentes la presión arterial sistólica es ≥ 140 mmHg y/o la presión arterial diastólica es ≥ 90 mmHg (23).

La hipertensión es un trastorno grave que incrementa de manera significativa el riesgo de sufrir cardiopatías, encefalopatías, nefropatías y otras enfermedades, se estima que en el mundo hay 1,130 millones de personas con hipertensión, y la mayoría de ellos vive en países de ingresos bajos y medianos (20). En el 2015, uno de cada cuatro hombres y una de cada cinco mujeres presentaban hipertensión, y apenas una de cada cinco personas hipertensas tiene conocimiento de su padecimiento y lo controlan. La hipertensión es una de las causas principales de muerte prematura en el mundo (23).

En México el porcentaje de la población de 20 años o más con el diagnóstico médico de hipertensión alcanza el 18.4 % que son alrededor de 15.2 millones de personas (datos recolectados hasta el 2018). Conforme incrementa la edad crece el porcentaje de población con el diagnóstico de hipertensión, principalmente a partir de los 50 años, llegando al 26.7 % en el grupo de 70 a 79 años (15). Al jugar un papel regulador negativo de la presión arterial sistémica, la ACE2 se convierte en blanco molecular atractivo para el tratamiento de la hipertensión y otras enfermedades cardiovasculares resultantes de un RAAS hiperactivo. En ratones con deficiencia de ACE2 se ha podido demostrar la generación de disfunción sistólica cardíaca y aumento de la presión arterial (9).

Actualmente el uso de fármacos que bloquean los receptores de angiotensina II (como

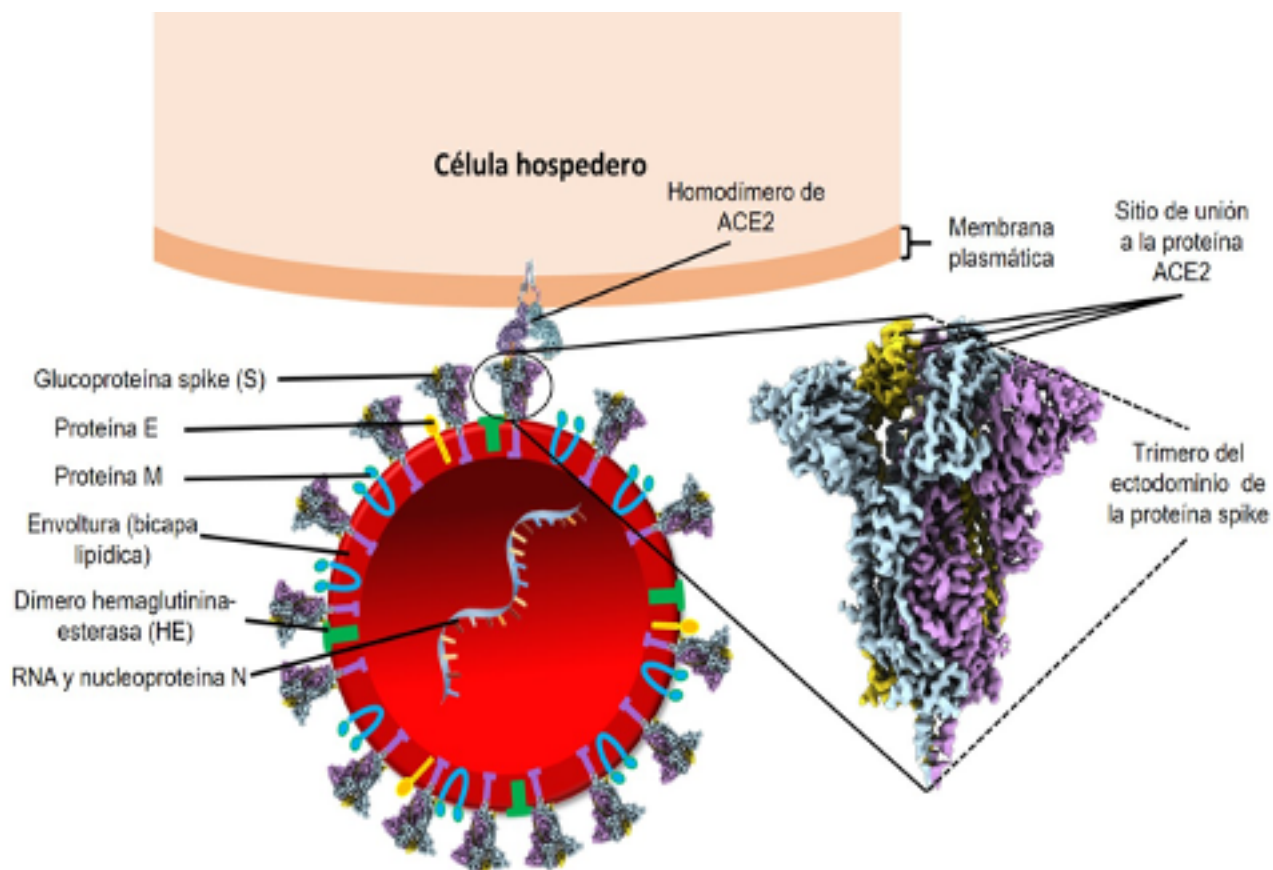


Figura 2. Estructura de SARS-CoV-2 y su interacción con ACE2. El virus SARS-CoV-2 está constituido principalmente por una envoltura lipídica en la que se encuentran incrustadas las proteínas estructurales como la proteína de envoltura (E), la proteína membrana (M), el dímero hemaglutinina-esterasa (HE) y la proteína Spike (S); en el interior cuenta con su material genético de ARN de hebra sencilla de polaridad positiva [(+) ssARN], con un tamaño de 27-32 kilobases. Está constituido por una nucleocápside y ésta a su vez está compuesta por (+) ssARN y la nucleoproteína. La interacción del virus con las células del organismo se da mediante el dominio RBD de la proteína spike del virus y el dominio PD de la región extracelular de la proteína ACE2. En la figura se muestra una amplificación del ectodominio de la proteína Spike obtenida a partir de Walls AC, 2020.

telmisartán, velsartán, losartán, olmesartán y candesartán) y los inhibidores de la ACE (como benazepril, enalapril, captopril y lisinapril) son los más empleados para el control de la hipertensión. La inhibición de la síntesis de angiotensina II utilizando el lisinopril aumenta la transcripción del gen ACE2 cardíaco (24). Este hallazgo sugiere que la inhibición de la actividad hidrolítica de ACE regula los niveles de mRNA de ACE2, aunque aún no se conoce el mecanismo molecular involucrado. Por otra parte, el bloqueo de los receptores AT1 con losartán, olmesartán; o bien el tratamiento de ratas con una combinación de lisinopril y losartán, indujo un aumento del mRNA y la actividad de ACE2 en el ventrículo izquierdo. Aunque el efecto predominante de la inhibición de la ACE puede asociarse a una acción combinada de inhibir la formación de angiotensina II y un aumento asociado en el metabolismo de angiotensina 1-7, la acción

antihipertensiva de los antagonistas de AT1 puede deberse principalmente al aumento del metabolismo de angiotensina II por parte de ACE2 (24).

Por último, debido a que se ha observado que la administración de enalapril disminuye la expresión de ACE, pero a su vez incrementa los niveles ACE2, se sugiere que parte del efecto farmacológico y terapéutico de enalapril se debe a una elevación de ACE2 (25).

Vulnerabilidad de las personas con diabetes e hipertensión ante el SARS-CoV-2

El virus SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés severe acute respiratory syndrome coronavirus 2) compuesto de RNA monocatenario positivo es el causante de la enfermedad COVID-19 (coronavirus disease 2019) que se registró por primera vez en la provincia de Whuan, China y que se ha extendido

por el mundo generando una pandemia desde diciembre del 2019, y que al momento de escribir esta revisión ha causado más de 20.7 millones de contagios y 751 mil decesos (26).

Los principales síntomas que genera COVID-19 son fiebre, tos seca y cansancio. Otros síntomas adicionales son los dolores de cabeza y musculares, molestias por la congestión nasal, conjuntivitis, dolor de garganta, diarrea, pérdida del gusto o el olfato y las erupciones cutáneas. La mayoría de las personas (alrededor del 80 %) se recuperan de la enfermedad sin necesidad de tratamiento hospitalario; sin embargo, una de cada cinco personas con COVID-19 acaba desarrollando un cuadro grave y experimenta dificultades para respirar, lo que puede conducir a su muerte (26, 27).

Este coronavirus contiene cuatro proteínas estructurales: de espiga (S), envoltura (E), membrana (M) y nucleocápside (N). La proteína espiga (proteína S) es una glicoproteína que se encuentra en la superficie del SARS-CoV-2 y que participa en la entrada de la partícula viral, las células huésped, uniéndose a su receptor a través del dominio de unión al receptor (RBD) en la subunidad S1 y posteriormente, la membrana viral y el celular a través de la subunidad S2. El dominio RBD del virus reconoce el dominio PD del receptor celular ACE2 (cada PD interacciona con un RBD; Fig. 3) con el cual interacciona fuertemente para poder invadir las células (28, 29, 13).

Diversos reportes indican una mayor vulnerabilidad de las personas con inmunodeficiencias y enfermedades crónicas ante el virus SARS-CoV-2. Estudios recientes indican que la presencia de síndrome metabólico, hipertensión, diabetes, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad cardiovascular y cerebrovascular como factores de riesgo significativos para los pacientes con COVID-19, causando el mayor número de casos graves y muertes (22).

Sin embargo, no hay estadísticas precisas del efecto de los inhibidores de ACE y de los bloqueadores de los receptores de angiotensina II, en los niveles de ACE2 y la susceptibilidad a desarrollar un cuadro grave por COVID-19. Teóricamente, el aumento de ACE2 podría incrementar la unión del SARS-CoV-2 a las células de pulmón y sus efectos fisiopatológicos que conducen a una mayor lesión pulmonar. Paradójicamente, se ha demostrado que ACE2 protege contra lesiones pulmonares en estudios experimentales, al formar angiotensina 1-7 a partir de angiotensina II, y por lo tanto reduce la acción inflamatoria de angiotensina II, y aumenta el potencial de los efectos antiinflamatorios de angiotensina 1-7 (30). Incluso en análisis de correlación en personas hipertensas tratadas

con fármacos inhibidores de ACE, inhibidores del receptor de angiotensina II y el desarrollo de complicaciones por COVID-19, se ha observado que tienen un mejor pronóstico de recuperación respecto a los que no son tratados con este tipo de fármacos (27, 31).

Obesidad, expresión de ACE2 y vulnerabilidad ante SARS-CoV-2

Se ha demostrado que la obesidad aumenta la vulnerabilidad a las infecciones y es considerada un factor de riesgo para la mortalidad relacionada con COVID-19. Algunos análisis determinaron que el índice de masa corporal (IMC) fue significativamente mayor en pacientes que desarrollaron una forma grave de infección por COVID-19, así también se encontró que aproximadamente el 48 % de las personas fallecidas tenían un IMC mayor de 25 (32, 33). Las personas con obesidad a menudo tienen estados severos de resistencia a la insulina y actividad desequilibrada del sistema renina-angiotensina-aldosterona, que puede ser importante para promover una enfermedad COVID-19 más grave (34, 35). Aunque se considera que la ACE2, tejido pulmonar es del SARS-CoV-2, la expresión de ACE2 en el tejido adiposo es aún mayor que en el tejido pulmonar, lo que hace que el aumento del tejido adiposo en la obesidad a SARS-CoV-2 (33). No hay datos claros con respecto a cambios en la expresión de ACE2 en personas obesas, un estudio en ratones obesos muestra que no hay cambios en la expresión de ACE2, pero si puede existir una disminución de la actividad (33, 36). La regulación del ACE2 por el sistema RAAS se ve afectada en personas obesas, debido al aumento en la formación de angiotensina II, que genera sobreactivación de RAAS, que, a su vez, promueve estrés oxidativo, la fibrosis, la producción de citocinas proinflamatorias (promoviendo procesos inflamatorios) y resistencia a la insulina (33, 35). Por lo que se podría plantear que la interacción del virus SARS-CoV-2 (mediante la proteína S) con ACE2, reduce la disponibilidad de ACE2 como regulador de la vía ACE / Ang II / AT1R, deteriorando las condiciones de las personas y exacerbando problemas inflamatorios característicos de la COVID-19 en pacientes graves.

Hipertensión, diabetes y obesidad son las principales comorbilidades en pacientes graves por COVID-19 en México

México es uno de los países con mayor número de personas con enfermedades metabólicas, las cuales son de los principales problemas de salud

pública en el país, que generan pérdidas humanas y económicas. Últimos datos de ENSANUT recolectados en el 2018 a nivel nacional, registra que el porcentaje de adultos de 20 años o más con sobrepeso y obesidad es del 75.2 % (39.1 % sobrepeso y 36.1 % obesidad) alrededor de 62 millones de personas, la población con diabetes es del 10.3 % (8.6 millones de adultos de 20 años o más) y con hipertensión es del 18.4 % (15.2 millones de adultos con 20 años o más) (20). Frente a la pandemia provocada por el virus SARS-CoV-2, se han identificado a estas enfermedades metabólicas como las principales comorbilidades que asociadas a la generación de cuadros graves y decesos por COVID-19. En México se ha determinado que el 19.8 % de los casos positivos a SARS-Cov-2 corresponden a personas hipertensas, el 18.5 % a personas con obesidad y el 16.07 % a personas con diabetes. En cuanto a las defunciones asociadas a COVID-19, las principales comorbilidades fueron la hipertensión, en el 43.1 % de los casos, la diabetes en el 37.5 % y la obesidad en el 24.7 % (37). Estos datos revelan la implicación de la preexistencia de estas enfermedades en el desarrollo

de enfermedad grave y muerte por COVID-19 en personas menores de 60 años.

Conclusiones

Enfermedades como la diabetes, la hipertensión y la obesidad inducen una mayor susceptibilidad a desarrollar un cuadro grave e incluso conducen a la muerte debido a la enfermedad provocada por el virus SARS-CoV-2. Inicialmente se consideró que esto estaba asociado al tratamiento con fármacos que modulan positivamente la expresión y la actividad de ACE2, proteína con la cual interacciona el virus para infectar a las células. Pero actualmente no hay estudios específicos que confirmen o descarten esta relación. Se han hecho estudios estadísticos que indican que podría no estar relacionado el uso de estos fármacos con la susceptibilidad e incluso podrían tener un efecto benéfico, disminuyendo la probabilidad de desarrollar un cuadro grave de la enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2, por lo que aún se deben realizar más investigaciones al respecto. 

REFERENCIAS

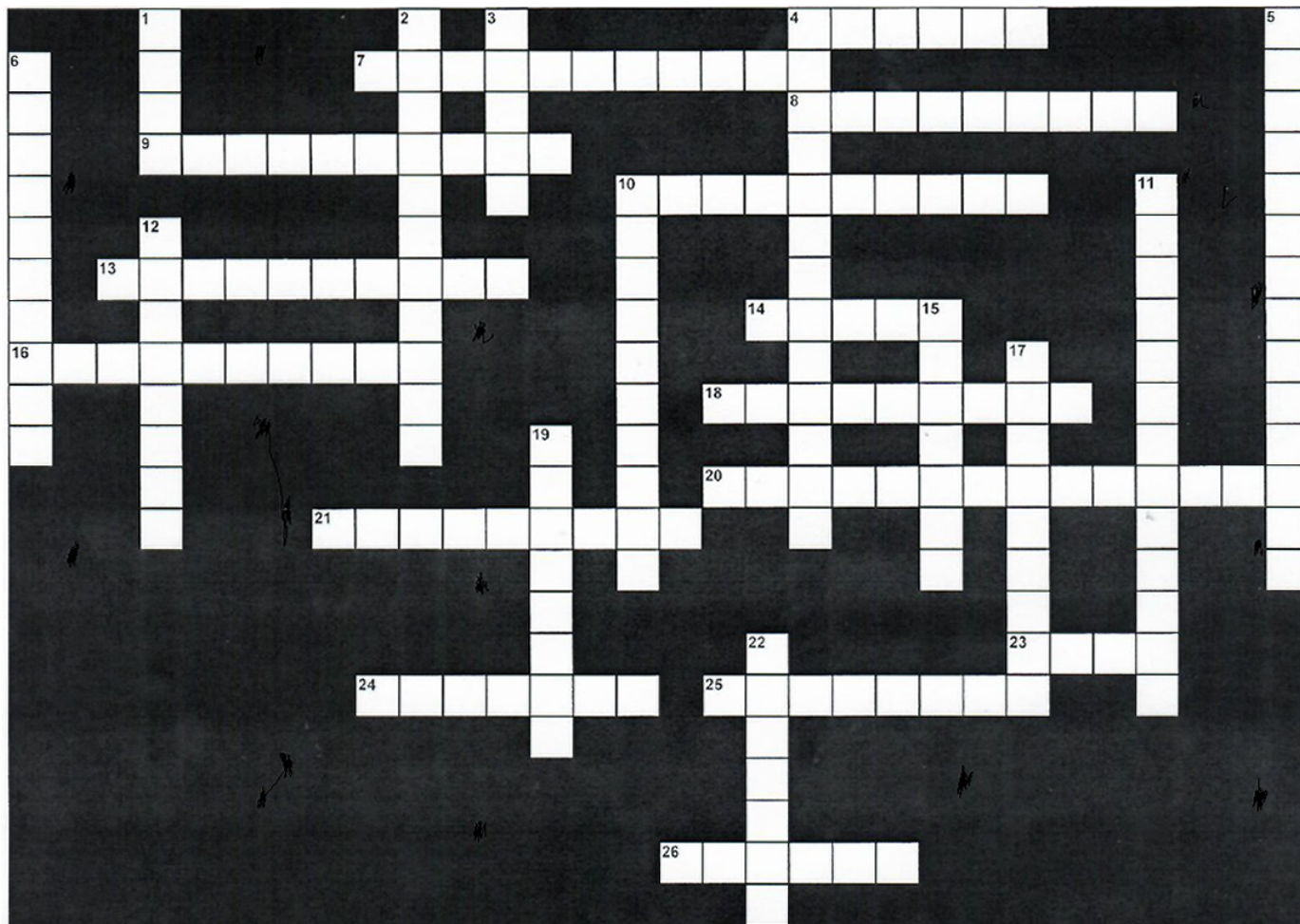
1. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, Penninger J M. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005; 436(7): 112–6.
2. Xia H, & Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: Central regulator for cardiovascular function. *Curr Hypertens Rep*. 2010; 12(3): 170–5.
3. Guignabert C, De Man F, & Lombès M. ACE2 as therapy for pulmonary arterial hypertension: The good outweighs the bad. *Eur Respir J*. 2018; 51(18):1–5.
4. Feng Y, Xia H, Santos RA, Speth R, & Lazartigues E. Angiotensin-converting enzyme 2: A new target for neurogenic hypertension. *Exp Physiol*. 2010; 95(5):601–6.
5. Marian AJ. The discovery of the ACE2 gene. *Circ Res*. 2013; 112(10):1307–9.
6. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, & Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme: Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J. Biol. Chem*. 2000; 275(43): 33238–43.
7. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res*. 2000 87(5): 1-9.
8. Towler P, Staker B, Prasad SG, Menon S, Tang J, Parsons T, Pantoliano MW. ACE2 X-Ray Structures Reveal a Large Hinge-bending Motion Important for Inhibitor Binding and Catalysis. *J. Biol. Chem*. 2004; 27(17): 17996–18007.
9. Patel VB, Parajuli N, & Oudit GY. Role of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) in diabetic cardiovascular complications. *Clin. Sci*. 2014; 126(7): 471–82.
10. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, & van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004; 203(2): 631–7.

11. National Center for Biotechnology Information. ACE2 angiotensin I converting enzyme 2 [Homo sapiens (human)] [Internet]. Citada 2020 mayo 21 <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/59272>
12. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, & Sui J. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003; 426:450-4.
13. Yan R, Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, & Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020; 367(6485):1444-8.
14. Pereira L, Ruiz-Hurtado G, Rueda A, Mercadier JJ, Benitah JP, Gómez AM. Calcium signaling in diabetic cardiomyocytes. *Cell Calcium*. 2014; 56(5): 372-80.
15. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). Presentación de resultados (hipertensión y diabetes en personas de 20 años o más). Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) e Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), citado el 2020 mayo 26. https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2018/doctos/informes/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf
16. Takeda M, Yamamoto K, Takemura Y, Takeshita H, Hongyo K, Kawai T, Rakugi H. Loss of ACE2 exaggerates high-calorie diet-induced insulin resistance by reduction of GLUT4 in mice. *Diabetes*. 2013; 62(1):223-33.
17. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW, & Herzenberg AM. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int*. 2008; 74(12):1610-6.
18. Wang L, Liang J, & Leung PS. The ACE2/Ang-(1-7)/Mas axis regulates the development of pancreatic endocrine cells in mouse embryos. *PLoS ONE*. 2015; 10(6):1-17.
19. Vermes E, Ducharme A, Bourassa MG, Lessard M, White M, & Tardif JC. Enalapril reduces the incidence of diabetes in patients with chronic heart failure: Insight from the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD). *Circulation*. 2003; 107(9):1291-96.
20. Tikellis C, Pickering R, Tsorotes D, Du XJ, Kiriazis H, Nguyen-Huu TP, Thomas MC. Interaction of diabetes and ACE2 in the pathogenesis of cardiovascular disease in experimental diabetes. *Clin Sci (Lond)*. 2012; 123(8):519-29.
21. Roca-Ho H, Riera M, Palau V, Pascual J, & Soler MJ. Characterization of ACE and ACE2 expression within different organs of the NOD mouse. *Int J Mol Sci*. 2017; 18(3): 1-13.
22. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, Cao B. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet*. 2020; 395(10229):1054-62.
23. Organización Mundial de la Salud (OMS). Hypertension [Internet]. Citada 2020 mayo 23. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hypertension>.
24. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation*. 2005; 111(20): 2605-10.
25. Yang Z, Yu X, Cheng L, Miao LY, Li HX, Han LH, & Jiang W P. Effects of enalapril on the expression of cardiac angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 in spontaneously hypertensive rats. *Arch Cardiovasc Dis*. 2013; 106(4):196-201.
26. Organización Mundial de la Salud (OMS). Coronavirus disease (COVID-19). Situation report-207 [Internet]. Citada 2020 agosto 15. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200814-covid-19-sitrep-207.pdf?sfvrsn=2f2154e6_2
27. Zhou P, Yang XLou, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, Shi ZL, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* 2020; 579(7798): 270-3.
28. Tai W, He L, Zhang X, Pu J, Voronin D, Jiang S, Du L. Characterization of the receptor-binding domain (RBD) of 2019 novel coronavirus: implication for development of RBD protein as a viral attachment inhibitor and vaccine. *Cell Mol Immunol*. 2020; 17, 613-20.
29. Song, W, Gui M, Wang X, & Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLOS Pathog*. 2018; 14(8): 1-19.
30. Wang B, Li R, Lu Z, & Huang Y. Does comorbidity increase the risk of patients with covid-19 : Evidence from meta-analysis. *Aging (Albany NY)*. 2020; 12(7): 6049-57
31. Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers with Mortality Among Patients with Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res*. 2020; 126(12): 1671-81.
32. Garg S, Kim L, Whitaker M, O'Halloran A, Cummings C, et al. Hospitalization rates and characteristics of patients hospitalized with laboratory-confirmed coronavirus disease

- 2019 - COVID-NET, 14 states, March 1-30, 2020. *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 2020; 69: 458-464
33. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020;21(6):1-2
35. Akoumianakis I, Filippatos T. The renin-angiotensin-aldosterone system as a link between obesity and coronavirus disease 2019 severity. *Obes Rev.* 2020; 10(1111):1-8
34. Gupte, Manisha, "ROLE OF ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME 2 (ACE2) IN OBESITY-ASSOCIATED HYPERTENSION". (2011). University of Kentucky Doctoral Dissertations. Pp.120-179
36. Pinheiro TA, Barcala-Jorge AS, Andrade JMO, et al. Obesity and malnutrition similarly alter the renin-angiotensin system and inflammation in mice and human adipose. *J Nutr Biochem.* 2017; 48:74-82.
37. Gobierno de México. Covid-19 México (información general) [internet]. Citada 2020 julio 23. <https://coronavirus.gob.mx/datos/#DOView>
38. Walls AC, Park YJ, Tortorici MA, Wall A, McGuire AT, Veesler D. Structure, Function, and Antigenicity of the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein. *Cell.* 2020;181(2):281-292.

CRUCIBIOQ[®] CÁNCER

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



HORIZONTALES

4 Nombre que recibe el tumor canceroso que se desarrolla en la glándula que forma parte del sistema inmunitario, localizada detrás del esternón y en la parte frontal del torax, cuando las células crecen de una manera desordenada impidiendo la función normal del cuerpo, estas células pueden viajar y desarrollar cáncer en pulmones y huesos principalmente.

7 Es el tumor cutáneo más frecuente debido al carcinoma de las células basales, tiene relación con antecedentes familiares o bien por la gran exposición a los rayos ultravioleta, se origina en las células de la última capa de la epidermis y aunque no presenta metástasis, cuando se presenta en el rostro, puede comprimir algunos órganos importantes.

8 Así se llama al mecanismo del que dispone la célula al realizar una muerte programada ya que algunos genes están diseñados para degradar a sus propias macromoléculas a veces, ante señales extracelulares desencadenantes;

- en algunas ocasiones dicha muerte se lleva a cabo como respuesta a alteraciones biológicas que ponen en peligro al resto del organismo.
- 9 El cáncer que afecta a estas células puede ser Hodgkin o no Hodgkin, en el primer caso, se afectan los nódulos linfáticos y por esta vía la patología se puede diseminar a otros tejidos incluyendo los no linfáticos; en el segundo caso el tumor aparece ocasionalmente en ganglios linfáticos.
 - 10 Con este término se identifica la capacidad que tiene un cáncer de propagarse desde el tejido dónde se desarrolló inicialmente a otra región del cuerpo; para ello, las células tumorales deben romper las conexiones con las células que las rodean y atravesar tejidos hasta alcanzar el sistema circulatorio o linfático para llegar al otro tejido y si las condiciones son favorables desarrollan un nuevo tumor.
 - 13 La clasificación de las _____ depende del tejido y célula del que derivan, así los carcinomas (de pulmón, mama, estómago, colon, cervix) derivan de células epiteliales y los sarcomas proceden del tejido óseo o muscular.
 - 14 El material genético de estas entidades puede insertarse en algún cromosoma de la célula infectada dando lugar a genes causantes de algunos tipos de cáncer, por ejemplo: el papiloma humano, el del sarcoma de Kaposi, la hepatitis B, el de cuello uterino, entre otros.
 - 16 Las enzimas dedicadas a la _____ son las primeras en defender al DNA de las mutaciones que le ocasiona la acción de: radiaciones, virus o agentes químicos ya sean inhalados o absorbidos; sin la acción de ellas, las células no podrían sobrevivir.
 - 18 Algunas _____ pueden estar asociadas con el desarrollo de cáncer en el humano por ejemplo: *Helicobacter pylori* ocasiona úlceras que pueden ser responsables del cáncer gástrico o bien, la *Chlamydia trachomatis* que está relacionada con el cáncer de cervix.
 - 20 Existen genes que tienen una cierta susceptibilidad de sufrir mutaciones, son los que codifican para proteínas de señalización, factores que estimulan la división celular, el crecimiento, la transcripción, los receptores principalmente, algunos ejemplos son: el *c-myc* y los de la familia *ras*.
 - 21 Nombre que reciben los genes que codifican a una proteína que induce la formación de un tumor, se derivan de los protooncogenes y su activación puede ser por una mutación puntual, por inserción de material genético como un retrovirus o por una translocación cromosómica.
 - 23 Algunos cánceres de _____ están asociados con defectos hereditarios en dos genes *BRCA1* y *BRCA2*; la división celular carcinogénica depende de la presencia de estrógenos y el tamoxifeno que es un antagonista del estrógeno ayuda a hacer más lento o a detener la proliferación celular.
 - 24 Cáncer desarrollado en el tejido linfático ganglionar; un síntoma inicial es la inflamación persistente de los ganglios especialmente del cuello, ingle y axila.
 - 25 Cáncer caracterizado por una sobreproducción de leucocitos ocasionados por una traslocación cromosómica, esto puede permanecer sin manifestaciones durante varios años, hasta que las células acumulen otras mutaciones lo que conduce a que haya una proliferación muy rápida.
 - 26 Con este término se define a una serie de enfermedades en las que hay un desarrollo de células anormales que se dividen sin control y que al diseminarse por el organismo dan lugar a las neoplasias que pueden destruir a los tejidos normales.

VERTICALES

- 1 Los individuos con xeroderma pigmentoso presentan con frecuencia este tipo de cáncer debido a que los dímeros de pirimidina que se establecen por falta de protección a las radiaciones ultravioleta y que no se corrigen porque hay una deficiencia de la endonucleasa específica; el daño puede reducirse si se limitan las radiaciones solares.
- 2 La exposición prolongada a algunas _____ como la ultravioleta proveniente de los rayos solares que tiene un nivel bajo de energía, está asociada con el cáncer de piel.
- 3 Este cáncer generalmente se origina dentro de un pólipo adenomatoso y se detecta por colitis ulcerosa y por la presencia de sangre en la materia fecal, su diseminación es a través de la pared intestinal que conduce a metástasis hematógena y ganglionar, el tratamiento de elección es la resección quirúrgica sumado con quimioterapia o radiación.
- 4 El gen p53 pertenece a una familia de factores de _____, se le ha designado como guardián del genoma ya que es un supresor de tumores, se encuentra presente en todos los tejidos, tiene como funciones participar en el control del ciclo celular, activar las enzimas de reparación del DNA y puede intervenir en

la apoptosis. La mutación en alguno de sus codones, están relacionadas con múltiples patologías entre otras: linfomas, melanomas, cáncer de pulmón, esófago, hígado, ovario, próstata, entre otros.

- 5 Este proceso empieza cuando un agente iniciador propicia mutaciones en el DNA la cual puede ocurrir por genes dañados, alteración de las hormonas, infecciones, radiaciones, agentes químicos o radicales libres, etc., en un segundo paso un agente promotor estimula a las células mutadas a dividirse y expandirse.
- 6 Este tipo de genes regulan el ciclo celular y su presencia es necesaria para propiciar la muerte celular programada; algunos de los más conocidos son: el *P53* que codifica la proteína llamada guardián del genoma y los *BRCA1*, y *BRCA2* participantes de la reparación del daño al DNA ocasionado en el cáncer de mama.
- 10 El genoma celular es objeto de millares de _____ en un día, si éstas no modifican la función esencial del DNA son consideradas como silenciosas, pero aquellas que afectan las funciones normales de las células conducen al desarrollo de diferentes tipos de cáncer debido a que se pierda el control de su ciclo celular.
- 11 El carcinoma _____ puede desarrollarse con cirrosis ocasionada por la presencia del virus de la hepatitis B o C, por alcoholismo, hemocromatosis, tabaquismo, el uso prolongado de anticonceptivos orales y las aflatoxinas producidas por el hongo *Aspergillus*.
- 12 Este cáncer se desarrolla a partir de las células que producen melanocitos, la principal causa se debe al daño ocasionado en el DNA que por la exposición prolongada a la luz ultravioleta se originan dímeros de timina; un alto porcentaje de este cuadro se inicia a partir de lunares que modifican su tamaño, irregularidad en sus bordes o cambio en su coloración.
- 15 Los cánceres identificados con este término son aquellos en los que hay alteraciones en el tejido conectivo del que derivan huesos, músculos y cartílagos principalmente.
- 17 Este tipo de cáncer se debe a alteraciones en algunas células epiteliales, que son las que tapizan la superficie de glándulas, órganos o algunas estructuras del cuerpo, entre ellos quedan incluidas las patologías de pulmón, colon, próstata, mama, estómago y páncreas entre otras.
- 19 Estos _____ describen el tipo de célula dañada en la patología cancerígena: melano, célula pigmentada; hemangio, vaso sanguíneo; eritro, glóbulo rojo; lipo, célula grasosa; mio, célula muscular; osteo, célula osea, entre otras.
- 22 Así se considera al tumor que puede ser extraído quirúrgicamente y que está constituido por células neoplásicas que no proliferan.

OPINIÓN ABIERTA DE LOS LECTORES SOBRE LA EDITORIAL DE LA REB 39(2) 2020*

Rosa María Lozano Ortigosa

Lic. en Enseñanza de Inglés como Lengua Extranjera

Totalmente de acuerdo con lo expresado en la editorial "Los tiempos de COVID-19 ¿La nueva realidad?" de José Víctor Calderón Salinas y Rafael Camacho Carranza. Con frecuencia, la forma peculiar de ser del mexicano promedio es irritante. ¿Seremos portadores de un gen que nos incita a ser negligentes con nuestras acciones en una gran variedad de situaciones y luego, ante las consecuencias adversas, responsabilizar a otro –un tercero, el gobierno, la mala suerte, etc.- del resultado negativo?

En mi opinión, nuestra realidad posterior al COVID-19 seguirá siendo la misma de antes de la pandemia: se desestimarán los riesgos de una y mil acciones, se evadirá la responsabilidad sobre los resultados negativos de la conducta personal, se seguirá invocando a una divinidad para resolver algún asunto desagradable –ya sea de salud, legal, u otro- y quizá lo más lamentable sea que se seguirá confiando más en lo que "personalidades" mediáticas digan que en lo que los expertos en la materia recomiendan. Y yo me pregunto si esta última actitud tiene que ver con el hecho de que para allegarse información confiable se requiere un esfuerzo –estudiar, leer, buscar fuentes confiables sobre un tema, contrastar ideas, etc.- y en ese sentido, y muchos otros, el mexicano promedio es un ser pasivo que prefiere ser alimentado a buscar su alimento, prefiere ser dirigido a tomar responsabilidad de su vida. Viviremos una "nueva realidad" en la medida en que esta actitud pasiva cambie significativamente, en la medida en que cada uno asuma responsabilidad de sus acciones u omisiones, y esto no tiene nada que ver con el COVID-19.

*La opinión reflejada en este texto es responsabilidad de la autora y no refleja necesariamente la opinión del comité editorial.

FALLECIMIENTO DEL DR. JORGE FLORES

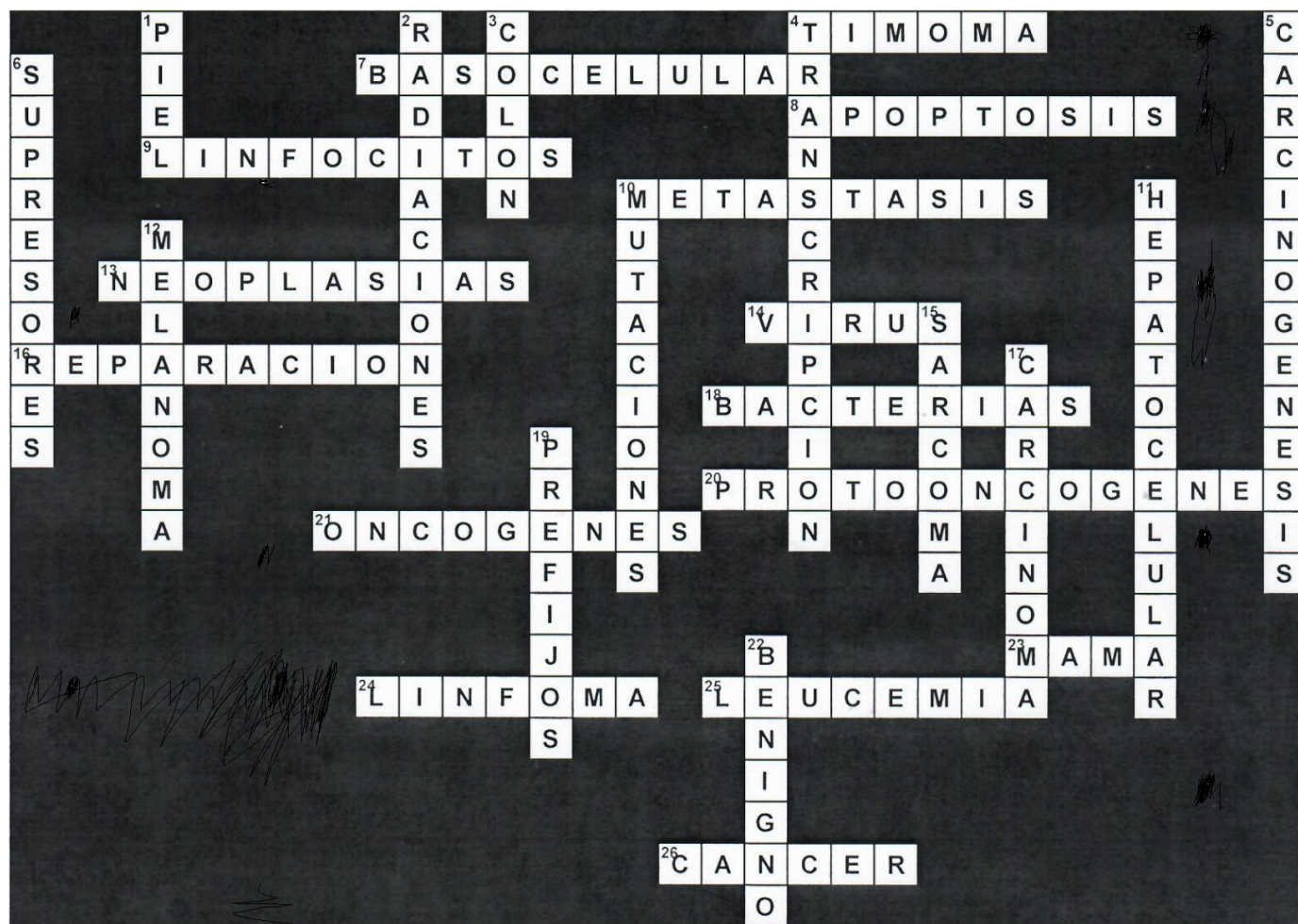
Antonio Peña Díaz

Instituto de Fisiología Celular UNAM

Perdimos al Dr. Jorge Flores, quien aunque no era bioquímico, sino uno de los físicos más distinguidos de México, nos benefició a todos. Cuando era Subsecretario de Educación, promovió y logró la institución del Sistema Nacional de Investigadores, que benefició a muchos de nosotros, e indirectamente dio lugar a la creación del Programa de Estímulos al Personal Académico en la UNAM. Descance en paz.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®] CÁNCER

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



ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2020

AUTORES DE EDITORIALES

Calderón Salinas José Víctor, Camacho Carranza Rafael. (2020) Los tiempos de COVID-19 ¿La nueva realidad? REB 39(2):37-39

Camacho Carranza Rafael, Calderón Salinas José Víctor. (2020) A 50 años del nacimiento de internet. REB 39(1):1-2

Peña Díaz Antonio. (2020) El Dr. Guillermo Soberón y el Instituto de Fisiología Celular. REB 39(3):105-107

Sánchez Meza Celia Virginia. (2020) Los tiempos de COVID-19 ¿Hacia dónde vamos? REB 39(3):69-70

AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

Arriero Carrillo Cristian Julián, Rueda y Sánchez de la Vega Angélica. (2020) La enzima convertidora de angiotensina 2 en hipertensión, diabetes y obesidad y su participación en la vulnerabilidad ante el virus SARS-Cov-2. REB 39(4):121-130

Hernández-García Sandra, Facundo C Mene-ses Melo, Calderón-Salinas José Víctor. (2020) Producción y funcionamiento de especies reactivas de oxígeno en plaquetas. REB 39(2):52-60

Izquierdo-Torres Eduardo, Lozano-Arriaga Dalia, Hernández-Oliveras Andrés y Zarain-Herzberg Ángel. (2020) Las bombas de calcio SERCA: su papel en la patogénesis tumoral e implicaciones clínicas. REB 39(2):40-51

Jácome-López Karina, Furlan-Magaril Mayra. (2020) Topología genómica, transcripción y replicación, tres procesos funcionalmente entrelazados. REB 39(1):14-25

León-Martínez Mireille, Calderón-Salinas José-Víctor. (2020) Muerte o supervivencia: El controvertido papel de las dietas cetogénicas y su uso como adyuvante en el tratamiento contra el cáncer. REB 39(4):108-120

López Vanegas Nadia Cristina, Calderón Salinas José Víctor. (2020) La respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo. REB 39(3):71-82

Paredes-Carbajal MC, Ramírez-Rosas E, Cervantes-Hernández II, Verdugo-Díaz L, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. (2020) Relación entre la disfunción endotelial y el estrés mental. REB 39(1):3-13

Rojas-Ortega Eréndira, Vázquez Ketzalzin, Segal-Kischinevsky Claudia, González James. (2020) Del Big-Bang al origen de la vida: Aspectos básicos. REB 39(3):83-95

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A. C. (2020) Convocatoria al XXVIII Congreso. REB 39(1):33

Juárez Oropeza Marco Antonio. (2020) Semblanza del Dr. Juan Cuauhtémoc Díaz Zagoya. REB 39(1):31-32

Lozano Ortigosa Rosa María. (2020) Opinión abierta de los lectores sobre la EDITORIAL DE LA REB 39(2) 2020. REB 39(4):134

Peña Díaz Antonio. (2020) Fallecimiento del Dr. Jorge Flores. REB 39(4):135

Saldaña Balmori Yolanda. (2020) Las vitaminas en el metabolismo. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 39(1):26-28 y 34

Saldaña Balmori Yolanda. (2020) Virus. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 39(2):61-66

Saldaña Balmori Yolanda. (2020) Regulación metabólica. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 39(3):96-98 y 101

Saldaña Balmori Yolanda. (2020) Cáncer. CRUCIBIOQ y su Solución. REB 39(4):131-133 y 136

Soriano Rodríguez Karla Itzel. (2020) ¡Es la hora de reproducirse!: La dinámica morfológica de los peroxisomas. REB 39(1):29-30

Vergara Martínez María Fernanda, Pinta Castro Francisco. (2020) ¿Ser o no ser? Un dilema celular. REB 39(3):99-100

TÍTULOS DE EDITORIALES

Dr. Guillermo Soberón y el Instituto de Fisiología Celular. El (2020) Antonio Peña Díaz. REB39(4):105-107

tiempos de COVID-19 ¿La nueva realidad? Los (2020) Calderón Salinas José Víctor, Camacho Carranza Rafael. REB 39(2):37-39

tiempos de COVID-19 ¿Hacia dónde vamos? Los (2020) Sánchez Meza Celia Virginia. REB 3(3):69-70

50 años del nacimiento de internet. A (2020) Camacho Carranza Rafael, Calderón Salinas José Víctor. REB 39(1):1-2

TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

Big-Bang al origen de la vida: Aspectos básicos. Del (2020) Rojas-Ortega Eréndira, Vázquez Ketzalzin, Segal-Kischinevsky Claudia, González James. REB 39(3):83-95

bombas de calcio de SERCA: su papel en la patogénesis tumoral e implicaciones clínicas. Las (2020) Izquierdo-Torres Eduardo, Lozano-Arriaga Dalia, Hernández-Oliveras Andrés, Zarain-Herzberg Ángel. REB 39(2):40-51

enzima convertidora de la angiotensina 2 en hipertensión, diabetes y obesidad, y su participación en la vulnerabilidad ante el virus SARS-Cov-2. La (2020) Arriero Carrillo Cristian Julián, Rueda y Sánchez de la Vega Angélica. REB 39(4):121-130

Muerte o supervivencia: el controvertido papel de las dietas cetogénicas y su uso como adyuvante en el tratamiento contra el cáncer. (2020) León-Martínez Mireille, Calderón-Salinas José-Víctor. REB 39(4):108-120

Producción y funcionamiento de especies reactivas de oxígeno en plaquetas. (2020)

Hernández-García Sandra, Meneses Melo Facundo C, Calderón-Salinas José Víctor. REB 39(2):52-60

Relación entre la disfunción endotelial y el estrés mental. (2020) Paredes-Carbajal MC, Ramírez-Rosas E, Cervantes-Hernández II, Verdu-go-Díaz L, Torres-Durán PV, Juárez-Oropeza MA. REB 39(1):3-13

respuesta pro-inflamatoria en la intoxicación por plomo. La (2020) López Vanegas Nadia Cristina, Calderón Salinas José Víctor. REB 39(3):71-82

Topología genómica, transcripción y replicación, tres procesos funcionalmente entrelazados. (2020) Jácome-López Karina, Furlan-Magaril Mayra. REB 39(1):14-25

TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

Cáncer. CRUCIBIOQ y su Solución. (2020) Saldaña Balmori Yolanda. REB 39(4):131-133 y 136

Convocatoria al XXVIII Congreso. (2020) Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. REB 39(1):33

Dr. Jorge Flores. Fallecimiento del (2020) Peña Díaz Antonio. REB 39(4):135-136

Dr. Juan Cuauhtémoc Díaz Zagoya. Semblanza del (2020) Juárez Oropeza Marco Antonio. REB 39(1):31-32

¡Es la hora de reproducirse!: La dinámica morfológica de los peroxisomas. (2020) Soriano Rodríguez Karla Itzel. REB 39(1):29-30

Opinión abierta de los lectores sobre la editorial de la REB 39(2) 2020. (2020) Lozano Ortigosa Rosa María. REB 39(4):134

Regulación metabólica. CRUCIBIOQ y su Solución. (2020) Saldaña Balmori Yolanda. REB 39(3):96-98 y 101

¿Ser o no ser? un dilema celular. (2020) Vergara Martínez María Fernanda, Pinta Castro Francisco. REB 39(3):99-100

Virus. CRUCIBIOQ y su Solución. (2020) Saldaña Balmori Yolanda. REB 39(2):61-66

vitaminas en el metabolismo. Las CRUCIBIOQ y su Solución. (2020) Saldaña Balmori Yolanda. REB 39(1):26-28 y 34

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.