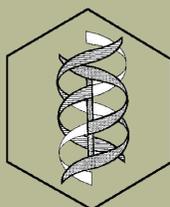


Revista de Educación Bioquímica

REB 2022



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

FABIAN ARECHAVALA VELASCO

Unidad de investigación Médica en Medicina
Instituto Mexicano del Seguro Social

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 41, Número 1, marzo de 2022, 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>, <https://rebeducation.wordpress.com/>

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 marzo del 2022.

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

A CUARENTA AÑOS DEL INICIO DE LA
REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA
Yolanda Saldaña Balmori.....1

ARTÍCULOS

EL TEJIDO ADIPOSO Y LA RESPUESTA
DE MACRÓFAGOS EN EL PROCESO
INFLAMATORIO Y RESISTENCIA A INSULINA
María Maldonado-Vega,
José-Víctor Calderón-Salinas.....3

MELANOMA: MECANISMOS DE ACCIÓN Y DE
SECRECIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO
TRANSFORMANTE BETA (TGF- β)
Mitzi Pérez-Calixto,
Isabel Anaya-Rubio,
Carolina Mota-López
Marina Macías-Silva.....18

LAS LECTINAS COMO HERRAMIENTAS
EN BIOMEDICINA
Itandehui Belem Gallegos Velasco,
Berenice Fernández Rojas,
Vicente Vázquez Aguilar,
María Dolores Sánchez Caballero,
Miriam Salome Lopez Castellanos,
Luis Miguel García Cruz,
Brenda Leticia Santiago Olivera
Pedro Antonio Hernández Cruz.....28

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
LOS IONES EN EL METABOLISMO
Yolanda Saldaña Balmori.....41

DR. RAUL N. ONDARZA VIDAURRETA.
1928-2022. *IN MEMORIAM*
Manuel L. Robert.....44

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
LOS IONES EN EL METABOLISMO
Yolanda Saldaña Balmori.....46

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....47

EDITORIAL

A CUARENTA AÑOS DEL INICIO DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

En el número 1 del volumen I del antecedente directo de la Revista de Educación Bioquímica entonces llamado Boletín de Educación Bioquímica (BEB), publicado en marzo de 1982, el Dr. Enrique Piña, editor fundador del Boletín, inicia la primera nota Editorial indicando: "*Como sucede en muchas actividades humanas, en particular con la edición de publicaciones periódicas, el primer número es una meta, un fin en sí mismo y al mismo tiempo el inicio de un esfuerzo, de otra meta, ...*" han pasado 40 años de la aparición del primer número del BEB y la preocupación y ocupación por el siguiente trabajo a revisar, el próximo editorial y finalmente el número a publicar continúan siendo la misma meta.

El BEB a través de 40 años ha sufrido de muchos cambios, uno muy importante fue el convertirse, a partir del volumen 21 en el año 2002 en Revista de Educación Bioquímica (REB); al inicio del BEB, se logró tener un tiraje de 2,000 ejemplares, mismos que se distribuían por correo postal entre los profesores de la comunidad académica dedicados a la bioquímica y áreas afines a nivel nacional y en algunos centros de enseñanza en México, Latinoamérica y España. Los que formábamos el Comité Editorial, teníamos mucho interés en que el Boletín tuviera una amplia difusión ya que estábamos convencidos de que los artículos que se publicaban en él, eran producto de una exhaustiva revisión científica realizada por los autores de los mismos y que al llegar a una buena cantidad de docentes y estudiantes de las licenciaturas y posgrados en ciencias biológicas, les permitirían tener acceso a una información, ya publicada en los artículos científicos, pero que tardarían años en llegar a los libros de texto. Por demás está decir que el costo económico que esto representaba era muy alto y para sufragarlo, se contó con el apoyo de diversas dependencias de la Universidad Nacional

Autónoma de México, en primer lugar el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, la Dirección de la propia Facultad, la Secretaría General de la UNAM, la Coordinación de Investigación Científica, el Sistema de Universidad Abierta y el apoyo económico que en los primeros años otorgó el CONACyT, más las contribuciones de socios o suscriptores.

Con el paso del tiempo y debido a las crisis económicas y procesos de austeridad de las instituciones, se redujo el tiraje y se dejó de enviar a diferentes sitios, terminando por enviarlo solamente a instituciones y bibliotecas y a algunos profesores; con el avance de la tecnología, se decidió la formación y presentación electrónica para colocarlo en línea en servidores de la UNAM y varios servidores espejo; durante los años 2003-2009 se logró la distribución física en papel, simultáneamente a la presentación electrónica.

A partir de 2010 la REB sólo se publica electrónicamente en los de servidores de la UNAM: en el Departamento de Bioquímica y en la Sección de Publicaciones de la página de la Facultad de Medicina, UNAM, así como en una Universidad en el norte del País, recientemente se realiza la publicación espejo en forma electrónica en un servidor particular con el sitio: <https://rebeducation.wordpress.com/>

Es muy importante mencionar que el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina ha sido la sede permanente del Boletín y posteriormente de la Revista y a través de sus cuarenta años ha proporcionado insumos, instalaciones y personal; en 2016 fue el aval para que la Universidad Nacional Autónoma de México y la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C. establecieran un Convenio de Colaboración, mismo que permanece vigente.

Dentro de todo lo que hemos vivido a través de estos 40 años, viene a mí mente una anécdota de la época en la que la Revista se imprimía y se enviaba a diversos lugares fuera de México, en una ocasión en que yo estaba de visita con el Dr. José Carlos García Piñeiro, Director Científico de Investigación Biomédica en CIBIOMED en la Facultad de Medicina de La Habana, Cuba, entró a la oficina su secretaria llevando la correspondencia, el Jefe la revisó, separó la Revista de Educación Bioquímica y se la entregó a la secretaria preguntando irónicamente -¿Qué se tiene que hacer con esta Revista?- con alivio escuché a la secretaria decir: -Avisar a los profesores que ha llegado el número más reciente de la REB, para que

pasen y copien el material que les es útil para su clase.- solo después la secretaria se enteró, que quien estaba de visita con su Jefe, era uno de los editores de la Revista.

Todos los autores, revisores y editores que a través de los cuarenta años hemos trabajado en el BEB y la REB lo hemos hecho con entrega y gran entusiasmo y cada número publicado es una meta realizada.

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

EL TEJIDO ADIPOSO Y LA RESPUESTA DE MACRÓFAGOS EN EL PROCESO INFLAMATORIO Y RESISTENCIA A INSULINA*

María Maldonado Vega¹, José Víctor Calderón Salinas²

¹Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío. Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación. Blvd. Milenio 130. San Carlos La Roncha. León, Guanajuato. México C.P. 37660.

²Centro de Investigación y Estudios Avanzados-IPN. Departamento de Bioquímica Laboratorio de Bioquímica Médica. Av. IPN 2508. San Pedro Zacatenco. C.P. 07360. CDMX, México.
Autor de correspondencia, correo E: vega.maldonado.m@gmail.com

RESUMEN

El tejido adiposo es fisiológicamente un órgano muy activo que además de almacenar los lípidos es un tejido endocrino. Puede tener hipertrofia e hiperplasia debido al desequilibrio entre ingesta y el gasto energético. Tiene función endocrina y comunicación con el sistema nervioso y coordinación con diferentes tejidos, por lo que interviene en los procesos fisiológicos de hambre y saciedad, además de la acumulación y liberación de lípidos con fines metabólicos. Adicionalmente interacciona con el sistema inmunológico principalmente los macrófagos de tejido adiposo. En la hipertrofia e hiperplasia de los adipocitos se presentan señales de activación en los macrófagos tipo M2 cambiando el fenotipo a macrófagos M1 que están involucrados en estados oxidativos y proinflamatorios, favoreciendo la liberación de citocinas IL-6, IL-1 β y TNF α proinflamatorias. La desregulación hormonal principalmente de la leptina e insulina, inflamación crónica, hipertrofia e hiperplasia del tejido adiposo genera cambios tanto en el receptor como en el sustrato de la insulina, el cual es hiperfosforilado inactivando la ruta y provocando la resistencia a insulina. Esta revisión describe las funciones metabólicas de los adipocitos, su función endocrina y su interacción con los macrófagos de tejido adiposo en el proceso de inflamación crónica en la obesidad.

ABSTRACT

Adipose tissue is physiologically a very active organ that, in addition to storing lipids, is an endocrine tissue. It could be hypertrophy and hyperplasia due to the imbalance between intake and energy expenditure. It has an endocrine function and communication with the nervous system and coordination with different tissues, which is why it intervenes in the physiological processes of hunger and satiety, in addition to the accumulation and release of lipids for metabolic purposes. Additionally, it interacts with the immune system, mainly adipose tissue macrophages. In adipocyte hypertrophy and hyperplasia, activation signals are presented in type M2 macrophages, changing the phenotype to M1 macrophages that are involved in oxidative and proinflammatory states, favoring the release of pro-inflammatory cytokines IL-6, IL-1 β and TNF α . The hormonal dysregulation mainly of leptin and insulin, chronic inflammation, hypertrophy and hyperplasia of adipose tissue generate changes in both the insulin receptor and substrate, which is hyperphosphorylated, inactivating the pathway and causing insulin resistance. This review describes the metabolic functions of adipocytes, their endocrine function and their interaction with adipose tissue macrophages in the process of chronic inflammation in obesity.

PALABRAS CLAVE:

Inflamación, tejido adiposo, macrófagos, citocinas, hormonas.

KEY WORDS:

Inflammation, adipose tissue, macrophages, cytokines, hormones.

El tejido adiposo

El Tejido Adiposo (TA) está formado por adipocitos y el estroma visceral que incluye los pre-adipocitos, los fibroblastos, los macrófagos, los linfocitos, las terminaciones nerviosas y los vasos sanguíneos. El TA se localiza en la capa más profunda de la piel como tejido subcutáneo, alrededor de los órganos internos, en la médula ósea, el tejido mamario y el tejido graso intramuscular (1). Una de las funciones del TA es acumular grasa para la reserva energética lipídica del organismo, participa en la regulación de la glucosa sanguínea y a través del apetito en la ingesta de alimento; es un tejido endocrino que secreta: leptina, adiponectina, resistina y el inhibidor-1 del activador del plasminógeno (PAI-1); actúa como aislante térmico, protector de órganos y en la termogénesis (2, 3). El TA tiene una rica inervación aferente, eferente y responde a diferentes hormonas entre las más importantes la insulina, pero incluso tiene respuesta a la testosterona y la progesterona (4- 6).

Histológicamente los adipocitos se observan al microscopio con el núcleo, las mitocondrias y el citoplasma localizados en una pequeña área cerca de la membrana celular y el resto está ocupado por triacilglicerol, que se observa como una gota de grasa (7, 8). Los adipocitos se asocian en tejidos que se conocen como tejidos grasos, se han descrito tres tipos de tejido graso: blanco, pardo y beige. Así mismo, el tejido graso se puede encontrar en diferentes áreas anatómicas del organismo logrando diferenciar a grandes rasgos el tejido celular subcutáneo, grasa intramuscular y el tejido visceral, éste último se encuentra alrededor de órganos como el corazón, las gónadas, el riñón entre muchos otros, donde cumplen funciones de protección adicional a las funciones mencionadas (6-8).

La grasa blanca se puede localizar en el tejido celular subcutáneo, mediastino, mesenterio y retroperitoneo. La grasa parda o marrón se presenta en los recién nacidos sobre todo en la parte baja del cuello y la región supraclavicular cumpliendo funciones en la termogénesis (8). La grasa beige se puede distinguir al interior del tejido adiposo blanco, estos adipocitos son inducidos por exposición al frío, estimulación de receptores β -adrenérgicos o por tratamiento de agonistas del receptor **g** activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPARG), este tejido se asocia con resistencia a la obesidad y sus alteraciones, por lo cual, su estudio toma cada vez interés clínico (3, 8).

En el tejido adiposo se encuentran células del sistema inmunológico entre las que destacan los macrófagos del tejido adiposo (ATM del inglés

adipose tissue macrophages) que participan en la secreción de citocinas inflamatorias (IL-1, IL-6, TNF- α), quimioatrayentes (IL-8), factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF), citocinas antiinflamatorias, reguladoras de angiogénesis, de cicatrización que participan en la respuesta inflamatoria y en la atracción de otras células inmunológicas, así como en procesos de la resistencia a insulina, de la diabetes tipo-2 y de la obesidad (9).

La obesidad central o visceral corresponde al exceso de tejido graso en los órganos abdominales internos, con un desbalance que resulta de la acumulación de grasa y bajo gasto energético; involucrando procesos crónicos de descontrol metabólico y hormonal, así como alteración y aumento de la actividad de los ATM generando estrés proinflamatorio (10, 11).

La desregulación hormonal en los adipocitos afecta el ingreso, la acumulación y la movilización de lípidos, resultando a largo plazo en el aumento de la proliferación de adipocitos, el reclutamiento y diferenciación de fibroblastos a adipocitos, resultando en hiperplasia e hipertrofia; así como la atracción de monocitos y macrófagos gracias a la proteína quimioatrayente de monocitos (MCP-1) (12).

La disfunción de los adipocitos involucra alta secreción de citocinas proinflamatorias (TNF- α , y las interleucinas IL-1 y IL-6) relacionadas con la resistencia a insulina, falla en el almacén del triacilglicerol y el incremento de la lipólisis, alta concentración de ácidos grasos en circulación; además de la acumulación de triacilglicerol en el músculo esquelético y el hígado, todo asociado con una baja respuesta a la insulina en estos tejidos (11, 13).

La función endocrina del tejido adiposo

Los adipocitos, macrófagos y fibroblastos del TA son parte activa del sistema endócrino e inmunológico (14); las hormonas secretadas por los adipocitos participan en la regulación de procesos de saciedad y hambre con influencia en la regulación del peso corporal, la resistencia a insulina, la función vascular y la respuesta inmune (8, 15, 16). En general, como se describirá, las hormonas secretadas por el TA en los pacientes con obesidad tienen incrementado la concentración de la leptina, la resistina, la visfatina, el PAI-1, el angiotensinógeno y las citocinas inflamatorias IL-6, IL-1 β , TNF- α , mientras que la adiponectina se encuentra en baja concentración.

La leptina es una hormona secretada por los adipocitos y tiene relación directa con la cantidad

de grasa corporal, participa en la regulación del peso corporal a través de señales hacia el eje hipotálamo-hipófisis con la liberación de neuropéptidos cerebrales orexigénicos, al incrementar su concentración inhibe el apetito y con ello la ingesta (17) y aumenta el catabolismo de los lípidos con incremento de la actividad metabólica y del gasto energético (18). Su mecanismo de acción es a través de los receptores transmembranales (OBRa, OBRb, OBRc y OBRd) (19) que tienen como mecanismo de señalización intracelular (fosforilación de tirosina, JAK2, STAT3, SHP-2, PI3K) entre otros a la proteína cinasa (AMPK) activada por AMP, la cual, en el hígado y el músculo está regulando las vías anabólicas como la síntesis de proteínas, el colesterol, los ácidos grasos y los triacilglicerol, induciendo la disminución de la resistencia a la insulina. Sin embargo, los efectos de la leptina sobre todo en el sistema nervioso central pueden sufrir procesos de resistencia, por lo cual, paradójicamente se puede encontrar niveles elevados en plasma sin que haya un control en la saciedad (19) y posiblemente prevaleciendo otros efectos, ahora nocivos de la leptina a nivel periférico; lo que puede promover la agregación de plaquetas explicando en parte la enfermedad aterotrombótica y cardiovascular observada en pacientes con obesidad (20, 21).

La adiponectina es la hormona que a diferencia de la leptina tiene actividad antiaterogénica y antitrombótica. Se considera antiinflamatoria ya que inhibe la expresión de moléculas de adhesión endotelial VCAM-1 (molécula-1 de adhesión de células vasculares), ICAM-1 (molécula-1 de adhesión intracelular) y E-selectina (molécula de adhesión endotelial-leucocitos) (22, 23) que activan la liberación de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral-alfa y la interleucina-6 (TNF- α , IL-6). La adiponectina tiene dos receptores: el AdipoR1 que se expresa en el músculo y el AdipoR2 presente en el hígado, donde disminuye la producción de glucosa en el hígado y estimula la degradación del triacilglicerol y la β -oxidación de ácidos grasos (24). La adiponectina incrementa la captación de la glucosa y la sensibilidad de insulina mediante la interacción en la vía de señalización de la insulina, regulando el estado de fosforilación del receptor de insulina (24- 26), por ello se considera insulino-sensibilizante al disminuir la resistencia a insulina. La concentración de adiponectina en el plasma se encuentra dos a tres veces más alta en las mujeres y disminuye en patologías como el síndrome metabólico, en los pacientes con obesidad, las dislipidemias, la diabetes tipo 2, la hipertensión arterial, la lipodistrofia y la enfermedad cardiovascular (2, 10).

La visfatina también conocida como FACCB (factor aumentador de colonias de células B tempranas), esta hormona se produce en los adipocitos del TA visceral en mayor concentración comparado con el TA subcutáneo; también se produce en el hígado, el músculo esquelético, la médula ósea, los testículos, el bazo, el pulmón y los linfocitos (27). Su expresión está regulada por las citocinas proinflamatorias que promueven resistencia a la insulina (28). Se sugiere tiene actividad endocrina, paracrina y autocrina. La visfatina secretada por los adipocitos es capaz de reducir la concentración de la glucosa en la sangre y estimular la utilización de la glucosa por las células musculares, suprimiendo la liberación de glucosa por el hígado, por lo que su función puede ser un mecanismo compensador cuando se tienen altos niveles de glucosa en personas con diabetes (29, 30).

La resistina o FIZZ3 (FIZZ del inglés Found Inflammatory Zone 3) descrita por primera vez en asma experimental e identificada como una proteína asociada en la inflamación pulmonar, el nombre de resistina derivó de su potencial participación como mediador en la resistencia a la insulina evaluada en roedores con obesidad. La resistina forma parte de la familia de proteínas ricas en cisteína denominadas FIZZ. La resistina se expresa en los adipocitos de roedores, mientras que en humanos su expresión se ha demostrado mayoritariamente en los monocitos y los macrófagos (31) y en una condición inflamatoria la producción de resistina en el tejido adiposo parece que es secretada por los macrófagos residentes en este tejido (31, 32). Tiene acción paracrina junto con TNF- α , atenuando los efectos anabólicos de la insulina. En los pacientes con obesidad mórbida existe una correlación positiva de la concentración de resistina con la hemoglobina glicosilada y la micro albumina, teniendo un papel crucial en los procesos metabólicos, inflamatorios y en las enfermedades autoinmunes, recientemente se le relaciona con el proceso de envejecimiento (32, 33). Solo cuando se pierde peso la resistina tiene correlación positiva con la tensión arterial sistólica. Aunque no hay consenso, el nivel sérico elevado de resistina ocurre en las personas con obesidad y resistencia a la insulina (34, 35).

El PAI-1 es la hormona que se produce principalmente en las plaquetas (90%), los hepatocitos y las células endoteliales, así como en los adipocitos y las células musculares lisas. El PAI-1 regula el sistema fibrinolítico que reduce de forma competitiva el paso de plasminógeno a plasmina en la destrucción del trombo e inhibe al PAI-1 (36, 37). El PAI-1 es abundante en los gránulos de plaquetas, se libera por acción del colágeno y el ADP, además de participar en la diferenciación de

adipocitos (38). Las sustancias que regulan la síntesis del PAI-1 en tejido endotelial son: las endotoxinas, IL-1 β , TNF- α , la angiotensina-II y el FACCB, los factores de crecimiento y la insulina regulan al PAI-1 en el hepatocito (39). El PAI-1 correlaciona positivamente con el aumento del TA visceral, la obesidad, la resistencia a la insulina, la hiperlipidemia, la hipertriacilgliceridemia, la hipertensión y la aterosclerosis (38). La mayor concentración sérica del PAI-1 contribuye al riesgo cardiovascular, el evento cerebro vascular, el infarto y la muerte (40).

El angiotensinógeno es la hormona que se produce principalmente en el hígado, pero también hay producción local en los adipocitos. Se ha descrito que el angiotensinógeno se puede transformar localmente por acción de renina y la ECA (enzima de conversión de angiotensina-I) en angiotensina I (AT-I) y angiotensina II (AT-II), respectivamente, estas hormonas participan en la diferenciación de los adipocitos y el almacén de las reservas grasas (triacilgliceroles) (41). En pacientes con obesidad la concentración del angiotensinógeno, la AT-I, la AT-II y la aldosterona y las actividades de la renina y la ECA están elevadas, y por ello se han relacionado con el incremento de la presión arterial, y correlacionan con el aumento de la leptina y el descontrol en los mecanismos compensadores del sistema nervioso y el sistema renal (42, 43).

Los receptores para AT-I y AT-II tienen mayor concentración en los adipocitos del TA visceral en comparación con el TA subcutáneo; lo cual aunado a la mayor concentración de AT-II contribuye a una disfunción de la respuesta a insulina con la resistencia a la misma y al desarrollo del síndrome metabólico (42, 43).

La respuesta inflamatoria

Las citocinas (TNF α , IL-1, IL-6) son proteínas de bajo peso molecular y función hormonal, secretadas por células del sistema inmune, están presentes en los procesos inflamatorios y tienen influencia en los procesos de citólisis y quimiotaxis. Las TNF α , IL-1 β , IL-6 se producen en macrófagos del TA y los adipocitos, participan en la regulación metabólica de la glucosa y el control energético de los lípidos, con acción paracrina o autocrina en el TA.

Las IL-1, IL-6 son citocinas proinflamatorias además de ser sintetizadas en adipocitos y macrófagos también son secretadas por células endoteliales, los fibroblastos y los linfocitos. Su concentración sanguínea tiene correlación positiva con la obesidad, la intolerancia a la glucosa y la resistencia a insulina debido a que en el proceso inflamatorio su secre-

ción persiste crónicamente (9, 44-46). Se propone que participan en reducir la lipólisis, incluyendo el disminuir la actividad de la lipoproteinlipasa, incrementando la concentración de triacilgliceroles y el depósito de estos (45).

El TNF- α esta hormona se produce por los macrófagos residentes del tejido adiposo y en menor grado por los adipocitos y los macrófagos del tejido muscular. El TNF- α además de ser secretado en el TA también actúa sobre el TA a través de sus receptores tipo I y II en los adipocitos, lo cual, favorece la disminución de la captación de los ácidos grasos no esterificados con aumento de ácidos grasos en la circulación (9). En el humano la mayor concentración del TNF- α se presenta en el plasma y el TA de pacientes con obesidad y su concentración disminuye con la pérdida de peso. El TNF- α tiene efectos que pueden provocar resistencia a insulina; modifica la expresión de la leptina afectando el proceso de saciedad por su efecto anorexígeno (46), también inhibe la expresión de la lipoproteinlipasa afectando la lipólisis (46).

El tejido adiposo y la regulación por el sistema nervioso

El sistema nervioso regula el metabolismo energético corporal, modulando la ingesta y el gasto de triacilgliceroles en el TA (16, 47). El hipotálamo y el núcleo del tracto solitario (NTS) reciben información del TA a través de las hormonas (leptina, adiponectina y visfatina) y por los productos de vías metabólicas (glicerol, ácidos grasos) (Fig. 1).

Además de las hormonas liberadas desde el TA, otras hormonas participan en la compleja regulación del apetito y el gasto energético tales como las provenientes del tracto gastrointestinal: la proteína similar al glucagón, los polipéptidos pancreáticos, el péptido YY, la colecistocinina, la grelina y la oxitomodulina; hormonas secretadas desde el sistema endócrino: la insulina, la adrenalina y la noradrenalina, los estrógenos; y del sistema nervioso la hormona liberadora de corticotropina-(CRH), la proopiomelanocortina (POMC), el péptido relacionado con el agouti (AgRP), el transcrito regulado por cocaína y anfetamina (CART), la hormona concentradora de melanina (MCH), histamina y glucocorticoides (48, 49).

Aunque la liberación de la insulina no es regulada por los adipocitos, se ha demostrado que su concentración aumenta proporcionalmente con el volumen del TA corporal, mientras que la sensibilidad a insulina disminuye. Esta hormona interacciona con el hipotálamo para el control de la ingesta, teniendo como señales la concentración sérica de la glucosa y los ácidos grasos libres (47, 48).

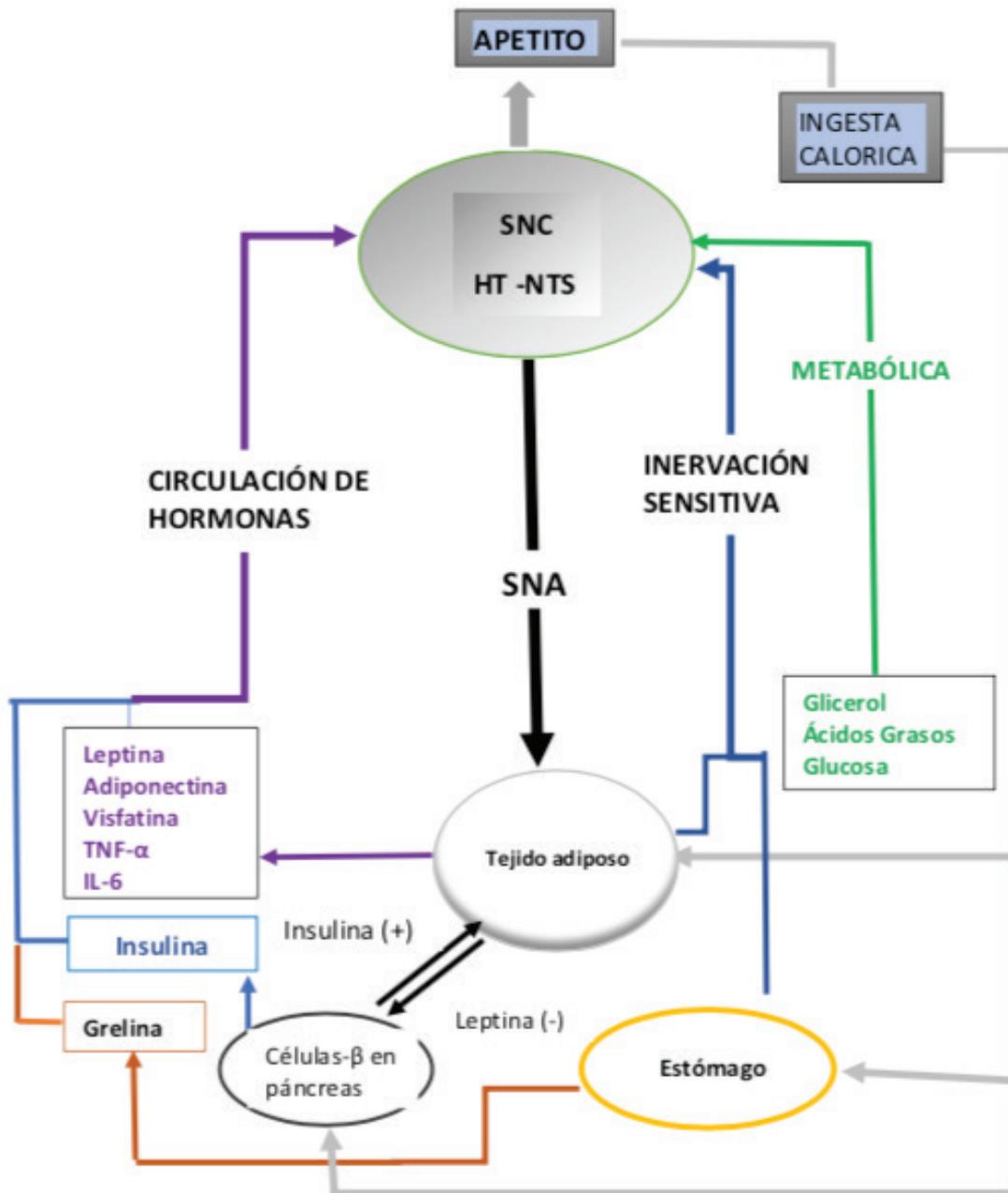


Figura 1. Inicio de la señal del apetito, ingesta calórica y red de comunicación del SNC a través de hipotálamo (HT), el núcleo del tracto solitario (NTS) y el sistema nervioso autónomo (SNA) con el tejido adiposo (vía eferente). El tejido adiposo, páncreas y estómago secretan hormonas: la leptina, la insulina y la ghrelina respectivamente que llegan vía sanguínea al SNC. El SNC inicia la señal del apetito para continuar con la ingesta calórica activando el tejido adiposo, el páncreas y el estómago la secreción de hormonas para regular la ingesta y saciedad. La insulina y la leptina son las principales hormonas involucradas en el control de ingesta y saciedad. La insulina actúa indirectamente estimulando la producción de leptina desde el adipocito. Componentes como los ácidos grasos, el glicerol y la glucosa también participan en el proceso de ingesta y saciedad por la vía metabólica. La inervación sensitiva o vía aferente el tejido adiposo y el estómago envían señales al SNC para el control. (Modificado de 16, 47).

En el hipotálamo se integran múltiples señales centrales y periféricas que son procesadas para responder a través del sistema nervioso autónomo y el endócrino. El núcleo arqueado del hipotálamo está conformado por dos tipos de neuronas: Las

que sintetizan el neuropéptido Y (NPY) y el AgRP, cuya estimulación promueve la ingesta de alimento (neuronas orexigénicas). El otro grupo de neuronas que sintetizan POMC y el CART su activación provoca la inhibición de la ingesta de alimento (neuronas

anorexigénicas). En su conjunto estas neuronas responden a las señales periféricas del TA (leptina), del páncreas (insulina) y del tracto gastrointestinal (glucagón, los polipéptidos pancreáticos, el péptido YY, la colecistocinina, la grelina y la oxitomodulina) (50). La grelina actúa en el hipotálamo activando al NYP/AgRP y la inhibición de POMC/CART, mientras que las señales de leptina y la insulina inhiben la ingesta de alimento y estimulan las neuronas anorexigénicas disminuyendo la ingesta de alimento y aumento del gasto energético (51, 52). Complementariamente, el núcleo paraventricular, el núcleo ventromedial y el núcleo dorsomedial representan el centro de la saciedad y control de la ingesta (53), además de participar con señales anorexigénicas con la hormona corticotropina y oxitocina. El área lateral del hipotálamo tiene neuronas que sintetizan y liberan la hormona concentradora de melanina y las orexinas A y B con función sobre las neuronas orexigénicas (49, 54). Bajo esta serie de señales ocurre el control de la saciedad que funciona en el corto plazo a través de la activación de la colecistocinina, la cual, regulará la proporción de la comida actuando en áreas específicas en el núcleo del tracto solitario (52, 53, 55).

El aporte energético depende de la calidad y cantidad de la ingesta, así como de la reserva calórica para su uso en el corto, mediano y largo plazo, todo estará regulado por las señales hormonales del TA, el tracto gastrointestinal, integrados con recepción y respuesta en el hipotálamo, controlando el apetito y la utilización de energía y con ello la masa corporal. La colecistocinina y el péptido YY son hormonas del tracto gastrointestinal que junto con leptina y la insulina aumentan la saciedad y conducen a la inhibición de la hormona NPY/AgRP, que es un neuropéptido que disminuye el apetito. La presencia mecánica y química del alimento en el tracto intestinal estimula la liberación de colecistocinina estimula la secreción pancreática y la contracción de la vesícula biliar, adicional a sus efectos centrales. Una vez alcanzada la saciedad el sistema nervioso y la leptina ejercen su acción para disminuir (55). Adicionalmente la colecistocinina puede regular la cantidad de alimento al limitar la digestión y la absorción en parte por el antagonismo con los receptores de la oxitomodulina. De esta manera la colecistocinina tiene la capacidad de reducir el apetito y el proceso digestivo y favorecer el gasto de energía conjuntamente con el glucagón, la bombesina y el incremento de la concentración de la glucosa.

Sin embargo, el apetito depende de una compleja red de comunicación hormonal para modularlo, así como el gasto de energía lo que involucra al sistema endocrino gastrointestinal,

el sistémico (insulina, adrenalina, estrógenos), el TA (leptina), el sistema nervioso (dopamina, serotonina y β -adrenérgicos de la noradrenalina) y los sistemas metabólicos tales como el ácido β -hidroxibutírico.

Células del sistema inmunológico y su participación en el tejido adiposo

El sobrepeso y la obesidad son estados fisiopatológicos con acumulación anormal y exceso de grasa en el TA. Previamente se mostró la participación de múltiples señales hormonales del TA, sistema nervioso y el tracto gastrointestinal en la regulación de la ingesta. Los elementos celulares que se encuentran en el TA están involucrados en diversas señales y el control energético entre los cuales los macrófagos tienen un papel importante con liberación de las hormonas reguladoras y la sensibilidad metabólica.

Los macrófagos del tejido adiposo

La diversidad funcional de los ATM está relacionada con la localización visceral o subcutánea del TA, las conexiones nerviosas, el tracto gastrointestinal y la producción hormonal. Los ATM dependen del metabolismo del TA en la obesidad cuando se identifica como tejido en expansión, observándose un incremento numérico de los ATM de un 10% de todas las células presente en TA a más del 40% en la obesidad severa (56, 57).

Los ATM hasta recientemente se consideraban en el modelo bidimensional intercambiando entre macrófagos tipos M1/M2 (proinflamatorios/antiinflamatorios) de acuerdo con su respuesta inmunológica (9, 58). Los ATM son células altamente plásticas con función específica de acuerdo con su inmunofenotipo y en respuesta a los estímulos del microambiente del TA (59). En el inicio de la obesidad los ATM adoptan una actividad preponderante para eliminar los adipocitos senescentes y apoptóticos (Fig. 2). En esta figura se representa como los macrófagos iniciales "M0" tienen progenitores en la médula ósea o progenitores en el saco de yolk (saco vitelino) e hígado fetal. Dependiendo del estímulo pueden diferenciarse en subgrupos: "M1" o macrófagos de activación clásica tipo1 (CAM-M1) o inflamatoria, los cuales se originan por estimulación con lipopolisacáridos, interferón- γ y el TNF- α . Estos macrófagos CAM-M1 se caracterizan por la presencia de interleucinas IL-12, IL-23 en alta concentración y baja concentración de IL-10; los macrófagos CAM-M1 muestran antígenos de superficie CD64 CD11b, CD11c, CD206, CD9 F4/80; producir mediadores de inflamación como TNF- α ,

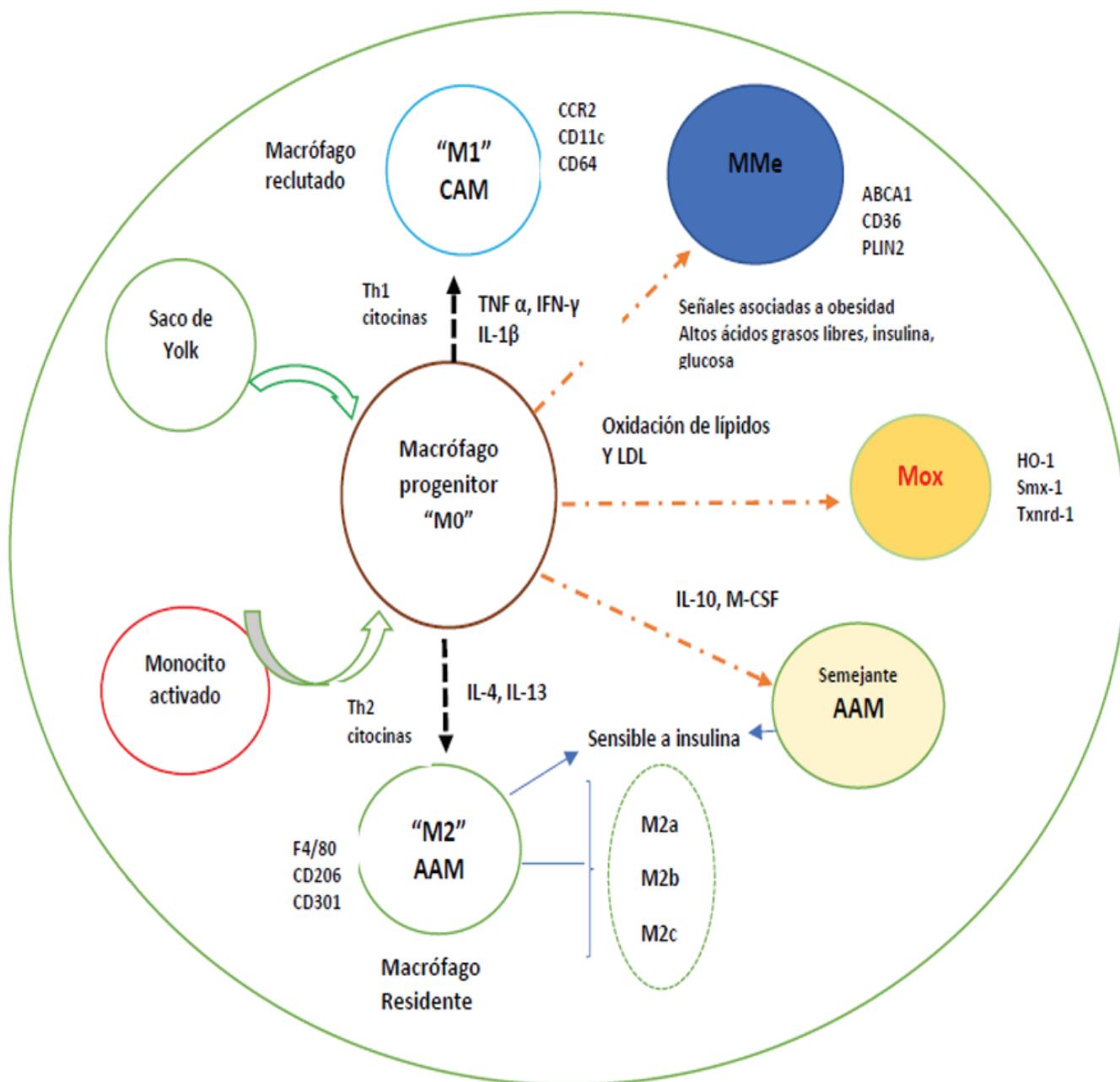


Figura 2. Clasificación de macrófagos de tejido adiposo (ATM). M0 macrófagos derivados de monocitos en médula ósea o células progenitoras en saco de Yolk; los subgrupos de macrófagos que se forman a partir de M0 dependen del estímulo del medio (mostrados en las flechas que salen de M0). M1 o macrófagos de activación clásica (CAM) estimulados con lipopolisacáridos (LPS), interferón (IFN- γ), factor de necrosis tumoral (TNF- α) e IL-1 β . Se caracteriza por marcadores de superficie CD11c, CD64 y CCR2. M2 o macrófagos activados alternativamente (AAM) de fenotipo antiinflamatorio derivan de la estimulación de IL-4, IL-10, IL-13 y glucocorticoides, expresan en superficie CD206, CD301 y F4/80. Los M2 derivan en tres variantes M2a provocada por la IL-4 o IL-3; M2b marcados los receptores Fc- γ en presencia de TLR y M2c estimulada por glucocorticoides, IL-10 y TGF- β . En un entorno de obesidad las señales metabólicas de altos ácidos grasos libres, alta insulina, glucosa alta, fosfolípidos oxidados, LDL oxidado dan lugar a una población de macrófagos activados metabólicamente MMe o macrófagos oxidados Mox asociados al estado de resistencia a la insulina. Los ácidos grasos saturados, que se liberan de los adipocitos hipertrofiados durante la obesidad, pueden actuar como señal de peligro para los macrófagos MMe a través de los receptores tipo Toll (TLR4). Los macrófagos MMe exhiben fenotipo muy diferente del típico M1/M2. Las proteínas de la superficie celular sobre expresadas específicamente por los macrófagos MMe incluyen ABCA1, CD36 y PLIN2. Los macrófagos Mox se caracterizan por una alta expresión de hemooxigenasa-1 (HO-1), sulforredoxina-1 (Srxn-1), tiorredoxina-1 reductasa (Txnrd-1), todos los genes reguladores redox bajo el control del factor de transcripción Nrf2. (Modificado de 59).

IL-6, IL-1 β y óxido nítrico. En tanto los macrófagos tipo "M2" o macrófagos de activación alternativa tipo 2 (AAM-M2) tienen fenotipo antiinflamatorio ya que secretan IL-4, IL-10, IL-13, TLR/IL1-R, TGF- β y la estimulación de IL-4, IL-13, el PPAR- γ , la adiponectina y la prostaglandina D2 (12). Los macrófagos AAM-M2 exhiben un fenotipo de alta concentración de receptores IL-10 y baja de IL-12 e IL-23, así como marcadores de superficie CD11b, CD163, F4/80, CD204, CD206, y CD301. Además, los macrófagos M2 tienen tres subgrupos (M2a, M2b, M2c) con funciones que varían por la sensibilidad a insulina, el remodelado tisular, la cicatrización, la producción de citocinas antiinflamatorias y el reclutamiento de linfocitos T que se han relacionado con la perpetuación de la inflamación del TA y la resistencia a insulina (57- 60) (Fig. 2).

Cuando se tiene una condición de alta concentración de ácidos grasos libres, insulina y glucosa se encienden señales para los denominados macrófagos activados metabólicamente MMe, los cuales sobre expresan los marcadores ABCA1, CD36 y PLIN2; los MMe y CAM-M1 quedan asociados con la condición de resistencia a insulina debido al incremento de lípidos, la actividad lisosomal, la exofagia, activación de células T y presencia de citocinas proinflamatorias. En tanto se presenta alta concentración de lípidos oxidados y lipoproteínas de baja densidad estos activan a los macrófagos de estado oxidado Mox (60- 63). Los Mox tienen alta expresión de la hemooxigenasa-1 (HO-1), la sulforredoxina-1 (Srxn-1) y la tiorredoxina-1 reductasa (Txnrd-1), donde sus genes están involucrados en la regulación redox bajo el control de los factores de transcripción Nrf2 (1) (Fig. 2).

Los macrófagos del tejido adiposo en el proceso inflamatorio

La inflamación es una respuesta inmunológica normal ante la presencia de microorganismos patógenos, donde se involucra la participación de células efectoras como los monocitos, los macrófagos y los neutrófilos. La inflamación conlleva a la síntesis y la secreción de citocinas (TNF- α , IL-1) que actúan sobre células del endotelio y los leucocitos para promover el reclutamiento celular en el área afectada (61, 62). La inflamación puede ser de dos tipos: la aguda y la crónica, la primera tiene tres componentes importantes: a) el aumento en el calibre vascular que llevan al incremento del flujo sanguíneo en el foco de inflamación; b) el aumento de la permeabilidad en la microcirculación que favorece la salida de proteínas y leucocitos desde el plasma hacia el tejido afectado; c) la adhesión y la transmigración de leucocitos para activar la

respuesta de eliminación de los agentes patógenos. Una vez controlado el foco de infección, se activan los mecanismos para la reparación del tejido y limitar la respuesta de agresión en el huésped, todo esto es denominado proceso de resolución (58). La inflamación crónica corresponde a una inflamación no resuelta, es un proceso progresivo donde las células inflamatorias perpetúan el daño tisular sin que ocurra la reparación celular, generando así la patología por desregulación debido al incremento de las proteínas y las células inflamatorias en el sitio activo y manteniendo una inflamación crónica de baja intensidad, siendo este el proceso referido en la obesidad y el aumento de los adipocitos hipertróficos (9, 63).

El aumento de los ATM ocurre al menos por dos mecanismos distintos: a) el reclutamiento de monocitos desde la circulación y b) la proliferación local (57) y reclutamiento de los macrófagos, los neutrófilos del TA y los linfocitos Th1. En el estado normal los macrófagos residentes AAM-M2 expresan receptor tipo 2 de quimocinas CCR2^{bajo} y Ly6C⁻ los cuales, en el estado inflamatorio son inducidos al cambio de ATM-M1 expresando CCR2^{alto} CCR2⁺ (Tabla 1).

La expresión de receptores en los ATM-M2 son F4/80+, CD64+, CD206+, CD301+, CD11c-, identificadas como las células antiinflamatorias y secretoras de IL-10, de este modo son los macrófagos que eliminan las células apoptóticas para resolver la inflamación, cuando existe aumento de la lipólisis estos macrófagos actúan como un buffer que modula la depuración de detritus celulares que podrían llegar a la circulación (1). En la obesidad la señalización de los ATM-M2 pasa al fenotipo ATM-M1 en un estado proinflamatorio crónico, y se altera la ruta de muerte celular con el incremento en la sobrevivencia de los adipocitos hipertróficos (58, 61).

El reclutamiento de ATM-M1 locales es debido a la presencia de adipocitos hipertróficos, la señalización de la proteína MCP-1 y la atracción de monocitos Ly6C⁺ de la circulación. De manera que los ATM-M1 se acumulan alrededor de adipocitos hipertróficos y muertos formando un clúster denominado estructura en corona (59, 64) características del TA en expansión visceral y abdominal. Las estructuras en corona son zonas de hipoxia, donde los macrófagos expresan CD11b, CD11c, CCR2 y receptores tipo toll (TLR4) con el inicio de señales celulares y la liberación de citocinas proinflamatorias IL-1 β , IL-6, TNF- α ; además de la leptina y proteína C reactiva.

El incremento en el número de ATM-M1 del 10% al 40% y la formación de estructuras en corona son señales que favorecen la longevidad de ATM-M1

Tabla 1

Los cambios inflamatorios en el tejido adiposo con obesidad comparado con tejido adiposo normal

Tejido adiposo normal	Tejido adiposo en obesidad
Adipocitos normales	Adipocitos en hiperplasia e hipertrofia
Condición normal	Estado proinflamatorio-inflamatorio
Sensibilidad a la insulina normal	Sensibilidad a la insulina disminuida
Menor concentración de MCP-1, IL-8	Mayor concentración de MCP-1, IL-8
Linfocitos T No activados	Linfocitos T Activados
Macrófagos M1 < M2	Macrófagos M1>M2
Macrófagos que presentan antígenos CD163 ⁺ , CD204 ⁺ , CD206 ⁺ , y CD301 ⁺	Macrófagos que presentan antígenos CD64 ⁺ , CD11c ⁺ , CD163 ⁺ , CD206 ⁺ , CD9 ⁺
Predominio de citocinas antiinflamatorias IL-4, IL-10, IL-13, CCR2 ^{bajo}	Predominio de citocinas inflamatorias TNF- α , IL-6, IL-1 β , CCR2 ^{alto}
Estructuras en corona baja	Estructuras en corona alta
Bajo reclutamiento de monocitos y macrófagos	Alto reclutamiento de monocitos y macrófagos
Mayor número de macrófagos limpiadores de células apoptóticas	Bajo número de macrófagos limpiadores de células apoptóticas
Bajo número de adipocitos en apoptosis	Alto número de adipocitos en apoptosis
Regulación de lipólisis normal	Regulación de lipólisis baja
Activación receptores tipo Toll (TLR4) normal	Activación receptores tipo Toll (TLR4) alta

Se muestran los cambios frecuentemente observados en el tejido adiposo normal y en el de un organismo con obesidad. Mayor que (>) y menor que (<). Tomado de: 9, 59-61, 72, 73.

con la permanencia, la disfunción de adipocitos y la continuidad de los procesos crónicos proinflamatorios, entre los cuales destaca la activación de IKK- β y JNK-1, el incremento del factor de transcripción nuclear NF- κ B y AP-1 además del aumento de varias proteínas nucleares de inflamación incluido el TNF- α y ciclooxigenasa-2 (9, 64, 65) todos estos procesos dan lugar a la resistencia a insulina (IR) (Fig. 3).

En la obesidad crónica se suma la activación de los linfocitos T convencionales y los neutrófilos que se agregan a las estructuras de corona. Bajo el estado inflamatorio crónico, las señales del TA promueven la producción sostenida de monocitos y neutrófilos desde las células progenitoras de granulocitos/macrófagos potenciando así la disfunción continua del TA (1).

Está demostrado que la inflamación crónica en el TA se mantiene debido a que el adipocito secreta componentes proinflamatorios (leptina, resistina, adiponectina, visfatina), MCP-1 y mayor liberación

de ácidos grasos no esterificados; mientras que los ATM secretan resistina, IL-1 β , IL-6; y juntos adipocitos y ATM secretan IL-6, IL-1 β , TNF- α y CCL2 (9, 58, 61). La continuidad de la inflamación crónica asociada a la obesidad y alta glucemia involucra la aterogénesis y la resistencia a insulina. Aunado a lo anterior, la respuesta sistémica a la inflamación originada en el TA con la secreción de citocinas y quimocinas, involucra a otros tejidos como el hígado, el páncreas, el hipotálamo y el músculo esquelético, alcanzando así la denominada metainflamación, observándose procesos como el hígado graso no alcohólico, la enfermedad cardiovascular y el cáncer (66).

El tejido adiposo y la resistencia a insulina por el efecto del proceso inflamatorio

La acción de la insulina inicia cuando se une a su receptor, seguida de la autofosforilación de varios residuos de tirosina. Los cambios intracelulares se

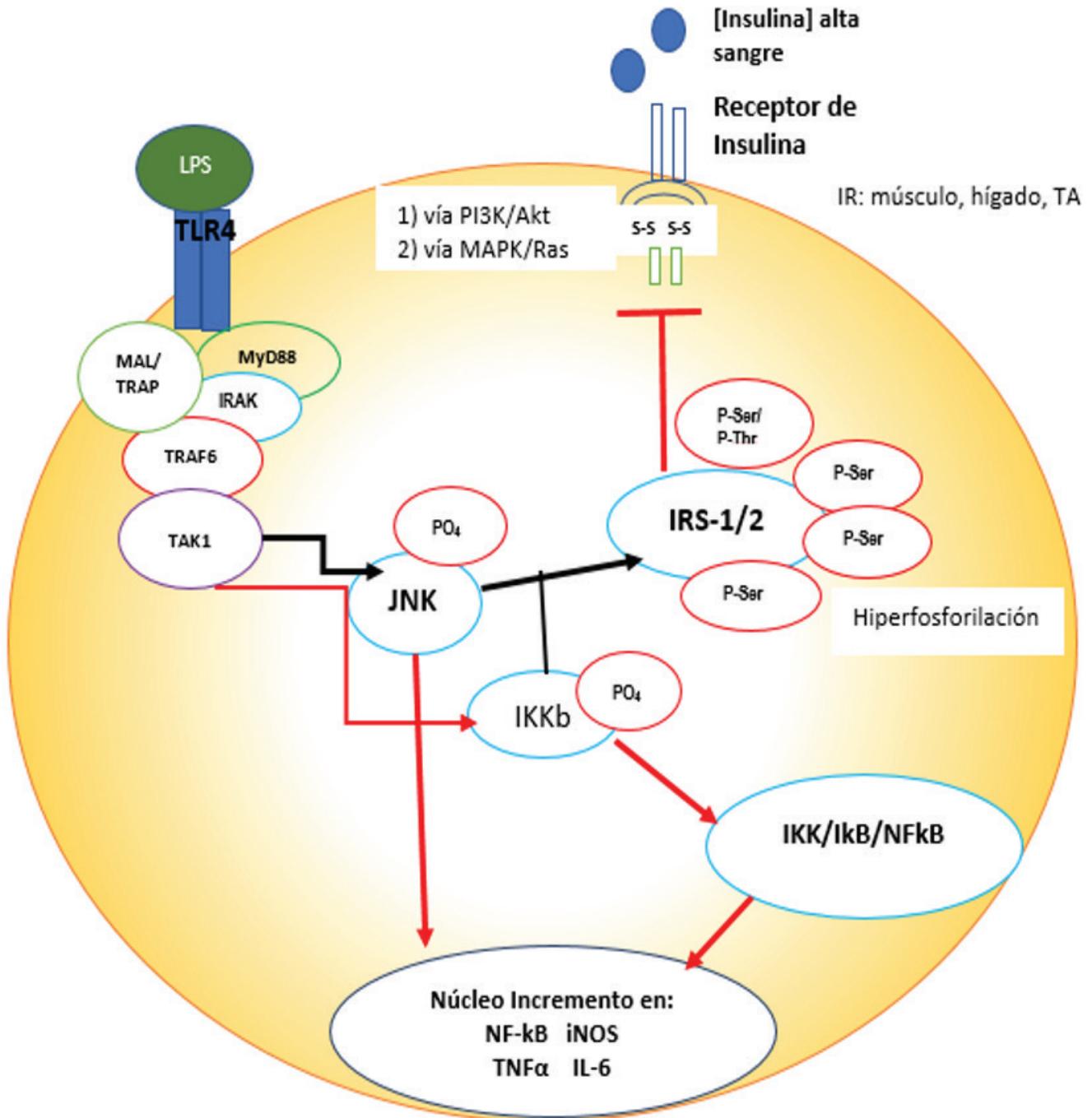


Figura 3. Mecanismo molecular de la resistencia a insulina activado por LPS en receptor tipo Toll (TLR4) de ATM (macrófagos de tejido adiposo) en obesidad. Los LPS como inductores de inflamación y resistencia a la insulina en modelo de ratón y humanos. El LPS se une y activa al TLR4 que se dimeriza y recluta moléculas adaptadoras continuando con la cascada de señales como la proteína de diferenciación mieloide 88 (MyD88) /MyD88 y la proteína tipo adaptador (MAL) para establecer una respuesta inflamatoria. El MyD88/MAL activa después la cinasa asociada (IRAK), (TRAF6), la cinasa-1 asociada al factor de crecimiento transformante (TAK1), siendo dos vías posibles la JNK y la IKKb. El complejo IKK converge en NF-κB, que se mantiene en estado inactivo por el factor nuclear del potenciador del gen del polipéptido ligero kappa en el inhibidor de células B (Ik-B), este a su vez es degradado por proteasomas, resultando en la translocación de NF-κB al núcleo, activando la respuesta inflamatoria. La activación de JNK+IKKb pueden inducir la fosforilación de las serinas y treoninas del IRS que explica cómo se establece la resistencia a la insulina, limitando la disponibilidad del IRS 1/2 con el receptor de insulina, provocando IR en músculo, hígado y TA (Modificado de 60).

activan por dos vías de señalización: a) PI3K-Akt/proteína cinasa B (PKB) y b) la vía de la proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK/Ras). Las acciones de la insulina por la primera vía son aumentar el transporte de glucosa, incrementar la síntesis de glucógeno y de proteínas en el músculo y elevar la síntesis y almacenamiento de los triacilglicérolos en el TA e inhibir la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado (67-71). Por la segunda vía se median acciones de proliferación, diferenciación y sobrevivencia celular. Así, la IR es la baja respuesta a la insulina en los diferentes órganos (hígado, TA, músculo esquelético), resultando que todos los procesos que estimula la insulina están disminuidos y los procesos que son inhibidos por esta hormona están aumentados (71).

Los ATM-M1 y los adipocitos expresan receptores TLR4 con alta afinidad a lipopolisacáridos que pueden aumentar en la obesidad y en la formación de las estructuras en corona en el estado proinflamatorio, se ha demostrado que los receptores TLR4 en los ATM están influidos por la resistencia a insulina (60, 61). Es decir, en la inflamación crónica y la obesidad los ATM-M1 producen TNF- α , el cual, activará a sus receptores en los adipocitos y junto con la vía NF- κ B, conducen a la lipólisis con la liberación de ácidos grasos no esterificados, que a su vez activarán a los receptores TLR4/NF- κ B tanto en macrófagos como en adipocitos de manera que amplifican la inflamación. Esta condición enciende la vía de la atracción o infiltración de monocitos y macrófagos activando los receptores de quimiocina-CXC (CXCR) y de quimiocina-CC (CCR) de los macrófagos infiltrados al TA en un ciclo que puede permanecer como un estado crónico de inflamación (71). Adicionalmente la hiperglucemia favorece procesos infecciosos donde los ATM continúan con el proceso inflamatorio (1, 9, 10). Aunado a la cascada de activación de señales desde el dímero MAL/TRAP, MYD88 (proteína de diferenciación mieloide88, la proteína tipo adaptador (MAL) continúan con la activación de una serie de proteínas cinasas (IRAK, TRAF6, TAK1), seguida de la cinasa Jun-(JNK) y la IKK β que al fosforilarse siguen una vía que activa NF- κ B (JNK/I κ B/NF- κ B), estos complejos incrementan la sintasa del óxido nítrico-inducible (iNOS) activando así la liberación de compuestos proinflamatorios (TNF- α , IL-6) y de meta inflamación (Fig. 3).

Una segunda vía de activación participa las cinasas JNK e IKK β que provocan la fosforilación de las cuatro serinas ligadas al sustrato del receptor de insulina (IRS1/2) alterando la actividad cinasa del receptor en respuesta a la unión de la insulina, se sugiere que la hiperfosforilación de IRS1/2

ocurren cambios conformacionales o de acceso a los residuos Tyr siendo este efecto la resistencia a insulina observado en la obesidad (9, 10, 60) (Fig. 3). Otros tejidos con receptores TLR4 además del TA son el hígado y el músculo.

Se ha sugerido que en la obesidad (1) la inflamación del TA y la resistencia a insulina involucran la presencia MME por dos vías. 1) la presentación inicial (Early-onset) en la liberación de ácidos grasos no esterificados; el NADPH-oxidasa-2 que estimula a los MME y la secreción de las citocinas inflamatorias provocando así daño en el órgano, y 2) la presentación tardía Late-onset que altera la apoptosis de los adipocitos también con la liberación de ácidos grasos no esterificados, de manera que inicia la participación de NOX2 sobre los procesos de oxidación de los MME, con exocitosis lisosomal para la depuración de adipocitos muertos y la internalización de ácidos grasos libres que favorecen un alto depósito de grasa ectópica. Parte de los ácidos grasos libres como el palmitato pueden ser confinados como células espumosas, reduciendo el efecto del inflamatorio del TA; también se ha sugerido se limita el depósito de grasa ectópica en el hígado y baja la resistencia a insulina (1).

Las implicaciones de la inflamación crónica, los cambios estructurales y funcionales del TA visceral alcanza a otros órganos; además de la resistencia a insulina, la liberación de especies reactivas de nitrógeno parece estar relacionada con las alteraciones cardiovasculares y el incremento en la oxidación de proteínas ricas en cisteína (71, 72).

Conclusión

La reserva de grasa y la liberación de lípidos en el TA como fuente energética es un proceso complejo en el que la participación de los adipocitos y los ATM están conectados en una red de señalización hormonal local y a distancia que vincula al TA con sistema nervioso (eje hipotálamo-hipófisis-adrenales), sistema nervioso autónomo, sistema nervioso simpático y sistema gastrointestinal para el control de la saciedad y el hambre en la regulación del gasto energético o la acumulación de lípidos en el TA. Los macrófagos del tejido adiposo exhiben antígenos distintos entre las personas delgadas y en personas con obesidad, en estas últimas se presentan procesos de inflamación de baja intensidad crónica debido a procesos alterados en el control de liberación y almacén de los triacilglicérolos en los adipocitos hipertróficos e hiperplásicos. La hipertrofia de los adipocitos genera cambios en el número y tipo de macrófagos, adicional a que se establece el proceso proinflamatorio con la liberación de citocinas

proinflamatorias. En el estado proinflamatorio del TA y la señalización continua hacia el núcleo del adipocito, ocurre la fosforilación de las cuatro serinas del receptor de insulina lo que provoca la resistencia a insulina. Las rutas metabólicas descritas de los adipocitos son: secreción de hor-

monas involucradas en la homeostasis energética (leptina, adiponectina, resistina, visfatina, PAI-1, angiotensinógeno); vinculación estrecha con los ATM; hormonas de regulación del sistema inmune innato (TNF- α , IL-1, IL-6) y descripción del proceso inflamatorio. 

REFERENCIAS

1. Coats BR, Schoenfeld KQ, Barbosa-Lorenzi VC, Peris E, Cui C, Hoffman A, Zhou G, Fernandez S, Zhai L, Hall BA, Haka AS, Shah AM, Reardon A, Brady MJ, Rhodes C, Maxfield FR, Becker L. (2017) Metabolically activated adipose tissue macrophages perform detrimental and beneficial functions during diet-induced obesity. *Cell Rep* 20(13): 3149–3161.
2. Marcano Y, Torcat J, Ayala L, Verdi B, Lairet C, Maldonado M, de Vegas J. (2006) Funciones endocrinas del tejido adiposo. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo* 4(1):1-12.
3. Antolin SP. (2019) Tejido Adiposo pardo: nueva alternativa contra la obesidad. Facultad de Farmacia Universidad Complutense de Madrid. Tesis 20-45.
4. Heine PA, Taylor JA, Iwamoto GA, Lubahan DB, Cooke PS. (2000) Increased adipose tissues in male and female estrogen receptor- α knockout mice. *PNAS* 97(23):12729-12734.
5. Becerro M. (2008) Las hormonas esteroideas sexuales, el envejecimiento y el ejercicio. *Revista Andaluza de Medicina del Deporte* 1(1):22-36.
6. Velásquez N. (2011) El papel de los esteroides sexuales en la distribución de la grasa corporal y su relación con la obesidad del síndrome de ovario poliquístico. *Rev. Obstret. Ginecol. Venez* 71(1):9-17.
7. Zorzanelli RV, Folco EJ, Sukhova G, Shimizu K, Gotsman I, Vernon AH, Libby P. (2008) Interferon-gamma, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation a role for adaptive immunity in obesity. *Circ Res* 103(5):467-476.
8. Ezquerro S, Fruhbeck G, Rodríguez A. (2000) El tejido adiposo, protagonista en las alteraciones metabólicas de la obesidad. *Soc. Española de Bioquímica y Biología Molecular. SEBBM* 1-10. <https://www.sebbm.es/revista/articulo.php?id=323&url=el-tejido-adiposo-protagonista-en-las-alteraciones-metabolicas-de-la-obesidad>.
9. Calder PC, Namanjeet A, Fred B, Timo B. (2011) Dietary factors and low-grade inflammation in relation to overweight and obesity. *Zurich Open Repository and Archive. British J. Nutrition* 106(sup I3): S5-S78.
10. Kreuter R, Wankell M, Ahlenstiel G, Hebbard L. (2019) The role of obesity in inflammatory bowel disease. *BBA- Molecular Basis of Disease* 1865:63-72.
11. Alisi A, Carpio G, Oliveira FL, Panera N, Nobili V, Gaudio E. (2017) The role of tissue macrophage-mediated inflammation on NAFLD pathogenesis and its clinical implications. *Mediators of Inflammation* ID 8162421. <http://dx.doi.org/10.1155/2017/8162421>
12. Thomas NE, Rowe DA, Murtagh EM, Stephens JW, Williams R. (2018) Associations between metabolic syndrome components and markers of inflammation in Welsh children. *European Journal of Pediatrics* 177:409-417.
13. Carvajal CC. (2015) Tejido adiposo, obesidad e insulino resistencia. *Medicina Legal de Costa Rica* 32(2):1-9
14. Reyes M. (2012) Características biológicas del tejido adiposo: el adipocito como célula endocrina *Revista Médica Clínica Las Condes* 23(2): 136-144.
15. Wiecek A, Kokot F, Chudek J, Adamczak M. (2002) The adipose tissue a novel endocrine organ of interest to the nephrologist. *Nephrol. Dial Transplant* 17:191-195.
16. Penicaud L. (1989) Relación entre el cerebro y el tejido adiposo blanco: características tempranas. ebook.ecog-obesity.eu/es/biologia/relacion-entre-el-cerebro-y-el-tejido-adiposo-blanco-caracteristicas-tempranas. *European Childhood Obesity Group* 1-12
17. Lee MJ, Fried SK. (2009) Integration of hormonal and nutrient signals that regulate leptin synthesis and secretion. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 296: E1230-8
18. Zarrati M, Aboutaleb N, Cheshmazar E, Shoormasti RS, Razmpoosh E, Nasirinezhad F. (2019) The association of obesity and serum leptin levels with complete blood count and some serum biochemical parameters in

- Iranian overweight and obese individuals. *Medical J. Islamic Republic of Iran* 33:72.
19. Zhang F, Chen Y, Heiman M, DiMarchi R. (2005) Leptin: structure, function and biology. *Vitamins and Hormones* 71:345-372.
 20. Giandomenico G, Dellas C, Czeekay RP, Koschnick S, Loskutoff J. (2005) The leptin receptor system of human platelets. *J. Thrombosis and Hemostasis*. 3:1042-1049.
 21. Xia D, Song Y, Zhang F, Wei M. (2007) The change of serum leptin and its relationship with platelet membrane glycoprotein Ib in patients with coronary heart disease. *Front Med. China* 1(4):352-355.
 22. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Okamoto Y, Maeda K, Kuriyama H, Hotta K, Nishida M, Takahashi M, Muraguchi M, Ohmoto Y, Nakamura T, Yamashita S, Fumahashi T, Matsuzawa Y. (2000) Adiponectin, an adipocyte-derived plasma protein, inhibits endothelial NF-kappa B signaling through a cAMP-dependent pathway. *Circulation* 102(11):1296-1301.
 23. Lau DCW, Dhillon B, Yan H, Szmitko PE, Verma S. (2005) Adipokines: molecular links between obesity and atherosclerosis. *Am J. Physiol Heart Circ. Physiol* 288:H2331-H2041.
 24. Yamauchi T, Iwabu M, Okada-Iwabu M, Kadowaki T. (2014) Adiponectin receptors: A review of their structure, function and how they work. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology and Metabolism* 28:15-23.
 25. González-Rodríguez C, Solano RL, González MJC. (2009) Adiponectina, insulina y glicemia, en individuos con sobrepeso u obesidad sometidos a un régimen de alimentación rico en carbohidratos complejos. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición* 59(3):2-12.
 26. Stefan N, Vozarova B, Funahashi T, Matsuzawa Y, Weyer C, Linsfay RS, Youngren JF, Havel PH, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni A. (2002) Plasma adiponectin concentration is associated with skeletal muscle insulin receptor tyrosine phosphorylation, and low plasma concentration precedes a decrease in whole-body insulin sensitivity in human. *Diabetes* 50:1884-1888
 27. Curat CA, Wegner V, Sengenés C, Miranville A, Tonus C, Busse R, Bouloumié. (2006) Macrophages in human visceral adipose tissue: increased accumulation in obesity and a source of resistin and visfatin. *Diabetologia* 49:744-747.
 28. Skop V, Kontrova K, Zidek V, Pravenec M, Kazdova L, Mikulik K, Sajdok J, Zidkova J. (2010) Autocrine effects of visfatin on hepatocyte sensitivity to insulin action. *Physiol Res*. 59:615-618.
 29. Kabir F, Jahan FA, Khan I, Faruque OM, Ali L. (2015) Increased concentration of circulating visfatin associates with post-challenged hyperglycaemia and insulin resistance in IGT. *J. Taibah University Medical Sciences* 10(4):481-487.
 30. Kang YS, Lee MH, Song HK, Kim JE, Ghee JY, Cha JJ, Lee JE, Kim HW, Han JY, Cha DH. (2016) Chronic administration of visfatin ameliorated diabetic nephropathy in type 2 diabetic mice. *Kidney & Blood Pressure Research* 41:311-324.
 31. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. (2004) An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *PLoS Med* 1:e45.
 32. Acquarone E, Monacelli F, Borghi R, Nencioni A, Odetti P. (2019) Resistin: A reappraisal. *Mechanisms of Ageing and Develop* 178:46-63.
 33. Filkova M, Haluzik M, Gay S, Senolt L. (2009) The role of resistin as a regulator of inflammation: implications for various human pathologies. *Clinical Immunology* 133(2):157-170.
 34. Nogueira R, González CR, Mendieta H, Lage R, Dieguez C. (2005) Resistina: Una nueva hormona expresada en el tejido adiposo. *Rev. Esp. Obes* 3 (4): 194-211
 35. Perreño CE (2014) Resistina y obesidad. Tesis doctoral. Departamento de Medicina Interna. Facultad de Medicina. Universidad de Murcia. España. 20-114.
 36. Lijnen HR. (2002) Matrix metalloproteinases and cellular fibrinolytic activity. *Biochemistry (Moscow)* 67(1):92-98.
 37. Kopec KA, Abrahams SR, Thornton S, Palumbo JS, Divanovic S, Weiler H., Owens III AP, Mackman N, Goss A, Ryn Jv, Luyendyk JP, Flick M. (2017) Thrombin promotes diet-induced obesity through fibrin-driven inflammation. *Clinical Investigation* 127(8):3152-3166.
 38. Liang X, Kanjanabuch T, Mao SL, Hao CM, Tang YE, Declerck PJ, Hasty AH, Wasserman DH, Fogo AB, Ma LJ. (2005) Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation. *Am.J. Physiol. Endocrinol. Metab* 290: E103-E113.
 39. Peña DA, Cruz RD, Pérez M., García TJJ, Arce FM, Vargas AG. (2007) Regulación antitrombótica por la fibrinólisis. *Arch. De Cardiología de México* 77:S4: 82-87.
 40. Song C, Burgess S, Eicher J, O'Donnell J, Johnson AD. (2017) Causal effect of plasminogen activator inhibitor type 1 on

- coronary heart disease. *J Am Heart Assoc* 6: e004918. DOI: 10.1161/JAHA.116.004918.
41. Marquez-Solom G, López-Jaramillo CP, Bucaramanga C. (2004) Papel de la angiotensina II producida en el adipocito en el desarrollo del síndrome metabólico. *Acta Medica Colombia* 29:112-116
 42. Jones BH, Standrigge H, Moustaid N. (1997) Angiotensin II Increases lipogenesis in 3T3.L1 and human adipose cells. *Endocrinology* 138(4):1512-1519.
 43. Morales-Olivas FJ, Estañ YL. (2010) Conceptos nuevos sobre el sistema renina angiotensina. *Hipertens. Riesgo Vasc* 27(5):211-217.
 44. Calzada-León R, Altamirano-Bustamante N, Ruiz-Reyes ML. (2008) Reguladores neuroendocrinos y gastrointestinales del apetito y la saciedad. *Bol. Med. Hosp. Infant Mex* 65:468-487.
 45. Coppack S. (2001) Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society* 60:349-356.
 46. Tsai YM, Fu SH, Dong JL, Chien MW, Liu YW, Hsu CY y Sytwu HK. (2020) Adipokine-modulated immunological homeostasis shapes the pathophysiology of inflammatory bowel disease. *International J. Molecular Science* 21:9564.
 47. Havel PJ. (2001) Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp. Biol. Med* 226(11):963-77.
 48. Shipp S, Cline MA, Gilbert ER. (2016) Recent advances in the understanding of how neuropeptide Y and α -melanocyte stimulating hormone function in adipose physiology. *Adipocyte* 5(4):333-350.
 49. Uribe-Londoño F, Gómez FJ, Mesa FLF, Lezcano TLA. (2005) Ejes neuroendocrinos del estrés síndrome metabólico y alteraciones psiquiátricas del síndrome de Cushing. *IATREA* 18(4):431-445
 50. Coniglio RI, Dahinten E, Boer M, Lebrun F, Monsalve AM. (2004) Alteraciones en el eje hipotálamo-tejido adiposo y su relación con el riesgo para la aterosclerosis coronaria. *Medicina (Buenos Aires)* 64:155-162.
 51. Cortez-Romero CE, Escobar NA, Cebada RJ, Soto RG, Bilbao RT, Vélez PM. (2018) Estrés y cortisol: implicaciones en la ingesta de alimentos. *Rev. Cubana de Investigaciones Biomédicas* 37(3):1-15.
 52. Gamberale MC. (2006) Regulación de la conducta alimentaria. Regulación neural de la Conducta Alimentaria. *Revista de la Universidad De Navarra* 50 (1):129-142.
 53. Cai G, Ziko I, Barwood J, Soch A, Sominsky L, Molero JC, Spencer SL. (2016) Overfeeding during a critical postnatal period exacerbates hypothalamic-pituitary-adrenal axis responses to immune challenge: a role for adrenal melanocortin 2 receptors. *Scientific Reports* 6:21097. DOI: 10.1038/srep21097.
 54. Uchoa ET, Aguilera G, Herman JP, Fielder JL, Deak T, Cordeiro de Sousa MB. (2014) Novel aspects of hypothalamic-pituitary-adrenal axis regulation and glucocorticoid actions. *J Neuroendocrine* 26(9):557-72.
 55. Borrajo E. (2002) Aspectos actuales de la obesidad. *An. Esp. Pediatr* 56(supl 4):1-11.
 56. Sánchez-Muñoz F, García-Macedo R, Alarcón-Aguilar F, Cruz M. (2005) Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune. *Gac. Méd. Méx* 141(6):505-512.
 57. Esteve RM. (2019) Tejido adiposo: heterogeneidad celular y diversidad funcional. *Endocrinología y Nutrición* 61(2):100-112.
 58. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. (2007) Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J. Clin. Invest* 117:175:184.
 59. Russo L and Lumeng CN. (2018) Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology. J Cell. Mol. Systems Technol* 155: 407-417.
 60. Saad MJA, Santos A, Prada PO. (2016) Linking gut microbiota and inflammation to obesity and insulin resistance. *Physiology* 31:283-293.
 61. Macedo RM y Calder PC. (2018) Obesity, inflammation, Toll-like receptor 4 and fatty acids. *Nutrients* 10:432.2-19.
 62. Luo N, Wang X, Fu Y. (2011) Effects of macrophage-specific adiponectin expression on lipid metabolism in vivo. *Am. J Physiol. Endocrinol. Metab* 301(1): E180-E186.
 63. Rajala MW, Scherer PE. (2003) Minireview: The adipocyte- at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 144(9):3765-3773
 64. Izaola O, de Luis D, Sajoux I, Domingo JC, Vidal M. (2015) Inflamación y Obesidad (lipoinflamación). *Nutrición Hospitalaria* 31(6):2352-2358.
 65. Kratz M, Coats BR, Hisert K., Hagman D, Mutskov V, Peris E, Schoenfelt KQ, Kuzma JN, Larson I, Billing PS, Landerholm RW, Crouthamel M, Gozal D, Hwang S, Singh PK, Becker L. (2014) Metabolic dysfunction drives a mechanistically distinct proinflammatory

- phenotype in adipose tissue macrophages. *Cell. Metab* 20:614-25.
66. Kraakman MJ, Murphy AJ, Jandeleit-Daham K, Kammoun HL. (2014) Macrophage polarization in obesity and type 2 diabetes: weighing down our understanding of macrophage function? *Frontier in Immunology* 28:1-6
 67. Velasco E y Kumate J. (2001) Señales intracelulares que intervienen en el control de la glucosa. *Gac. Med. Mex* 137(2):135-146.
 68. Gutierrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares RJA. (2017) Mecanismos moleculares de la resistencia a la insulina: una actualización. *Gac. Med. Mex* 153:214-228.
 69. Chylikova J, Dvorackova J, Tauber Z, Kamarad V. (2018) M1/M2 macrophage polarization in human obese adipose tissue. *Biomed Pap. Med. Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 162(2):79-82.
 70. Xia D, Song Y, Li Ch, Zhang F, Wei M. (2007) The change of serum leptin and its relationship with platelet membrane glycoprotein Ib in patients with coronary heart disease. *Front. Med. China* 1(4):352-355.
 71. Byung CL, Lee J. (2014) Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim. Biophys Acta* 184(3):446-462.
 72. Singe, K and Lumeng CN. (2017) The initiation of metabolic inflammation in childhood obesity. *J. Clinic. Invest* 127(1):65-73

MELANOMA: MECANISMOS DE ACCIÓN Y DE SECRECIÓN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE BETA (TGF- β)*

Mitzi Pérez-Calixto*, Isabel Anaya-Rubio, Carolina Mota-López & Marina Macías-Silva

Departamento de Biología Celular y Desarrollo. Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. 04510 CDMX, México. *Autor de correspondencia correo E: mcalixto@ifc.unam.mx

RESUMEN

El melanoma es un cáncer de piel agresivo y mortal. La vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) actúa como supresora (etapas tempranas) o promotora (estados avanzados) del cáncer. En la presente revisión nos enfocamos en la secreción del TGF- β , el cual puede ser transportado por vesículas extracelulares (EVs) secretadas por las células tumorales para educar a otras células y promover la tumorigénesis.

ABSTRACT

Melanoma is an aggressive and mortal skin cancer. The transforming growth factor beta (TGF- β) signaling pathway acts as a tumor suppressor or promoter depending on the stages of cancer. In the present work, we focused on the secretion of TGF- β , which can be transported by extracellular vesicles (EVs) secreted by cancer cells to educate target cells and favor tumorigenesis.

PALABRAS

CLAVE:

cáncer, melanoma, TGF- β , vesículas extracelulares

KEY WORDS:

cancer, melanoma, TGF- β , extracellular vesicles

INTRODUCCIÓN

El melanoma es un tipo de cáncer que tiene su origen en los melanocitos, los cuales se transforman en células de melanoma, este es el cáncer de piel más agresivo debido a su rápida capacidad de metástasis (1). Se han encontrado diferentes factores de riesgo que contribuyen al desarrollo del melanoma, tales como: 1) la exposición a la luz solar que conlleva a una exposición a la radiación ultravioleta (UV); este es considerado el mayor factor de riesgo para contraer melanoma (2); 2) el historial familiar con melanoma; 3) la susceptibilidad genética; 4) la inmunosupresión; 5) un gran número de lunares; y 6) la exposición a algunos hidrocarburos aromáticos (3).

El melanoma se puede dividir en cuatro subtipos de acuerdo a su histopatología (Fig. 1). El primero es de extensión superficial (SMM), el cual se caracteriza por una fase de crecimiento horizontal con la formación de melanocitos acomodados en nidos, o unidades aisladas que se disponen en un patrón

pagetoide, es decir irregular. Después se encuentra el melanoma nodular, usualmente ocurre exclusivamente en la fase de crecimiento vertical. Posteriormente, el melanoma lentigo maligno se caracteriza por tener células dispersas individualmente a lo largo de la unión dérmica-epidérmica y los apéndices de la piel, los signos de exposición a radiación ultravioleta (UV) son prominentes. Por último, el melanoma lentiginoso acral, en el cual las células están de manera individual a lo largo de la unión dermal-epidérmica, como focos confluentes. Este tipo de melanoma surge mayormente en sitios acrales, es decir, en las extremidades como en el dorso de dedos, manos, falanges, muñecas y dedos de los pies; sin embargo, ocasionalmente puede ocurrir en las mucosas.

El melanoma cutáneo es una importante causa de muerte entre los principales cánceres de piel; según la *American Cancer Society* el riesgo de padecer melanoma en personas caucásicas es de 1 en 38 (2.6%), para los afroamericanos 1 en 1000 (0.1%) y para los hispanos 1 en 167

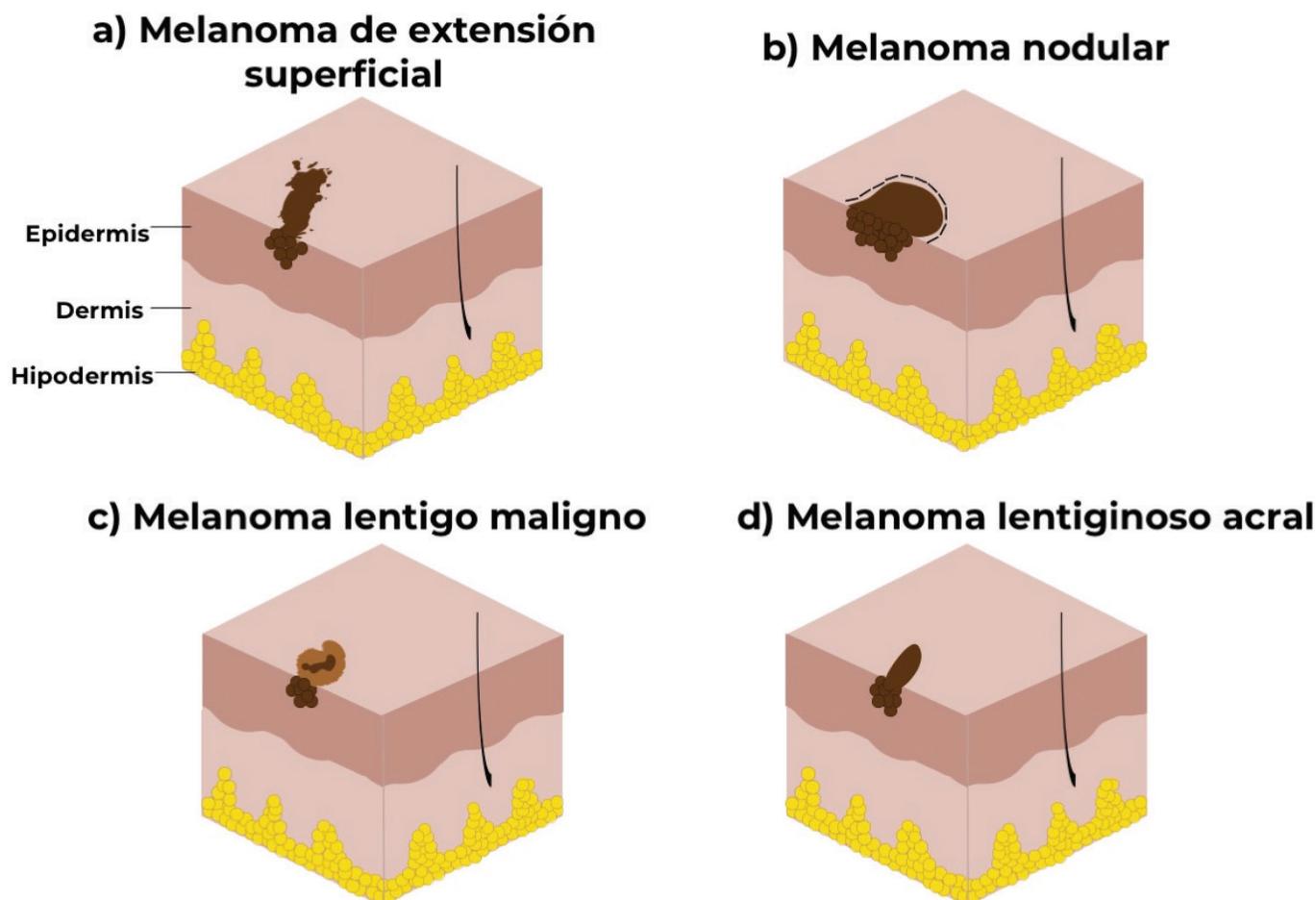


Figura 1. Patrones histopatológicos de melanoma. a) El melanoma de extensión superficial es una mancha asimétrica que tiene bordes irregulares. b) El melanoma nodular comienza como un lunar con superficie elevada y crece verticalmente. c) El melanoma lentigo maligno surge como un lunar de estructura irregular, conforme pasan los años crece y cambia de color. d) El melanoma lentiginoso acral aparece como una mancha irregular en las palmas de las manos o de los pies y también puede cambiar de coloración.

(0.6%); su incidencia mundial es de 15-25 casos por cada 100,000 individuos, siendo más común en hombres y en personas menores de 50 años (4). Actualmente, existen diversos procedimientos para tratar el melanoma que comprenden desde fármacos que activan al sistema inmune, como el Ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4), así como tratamientos como la radioterapia y en algunos casos la cirugía (5).

Existen varios modelos que explican el surgimiento del melanoma. Los dos modelos principales que explican el surgimiento de melanoma se diferencian entre sí por el sitio de origen anatómico, el grado de exposición acumulada a la radiación UV, la edad, la carga de mutaciones y el tipo de oncogenes implicados (1, 6). Cuando el melanoma surge por medio de alguna lesión precursora visible, como la formación benigna de nevos (lunares), se conoce como melanoma

no asociado al daño solar crónico (nCSD). En este proceso, el nevo es susceptible a la transformación a melanoma en etapas tempranas de la vida, debido a que los melanocitos contienen alteraciones que fueron heredadas o adquiridas; es decir, son melanocitos que contienen las mutaciones necesarias para que aparezca el melanoma repentinamente sin precursores aparentes. Durante el proceso de formación de melanoma nCSD, el nevo se convierte en melanoma *in situ*, posteriormente, se convierte a melanoma maligno invasivo y da lugar al melanoma metastásico; en este escenario, las células tumorales se han esparcido desde el sitio primario y se han establecido en sitios distantes.

Por otro lado, se encuentra el melanoma asociado al daño solar crónico (CSD), en el cual no existen nevos precursores, solo existen signos de exposición prolongada a la radiación UV, es decir,

un cambio degenerativo de las fibras elásticas de la dermis llamada elastosis solar. En este proceso, los nevos aparecen en las zonas expuestas al sol, lo cual implica que la exposición a la radiación UV es un iniciador de la formación de nevos y contribuye a la generación de mutaciones en algunos genes.

Las células de melanoma presentan múltiples alteraciones o mutaciones genéticas características del tumor, las cuales afectan a los genes de las vías de señalización para la proliferación (BRAF, NRAS y NF1), el crecimiento y el metabolismo (PTEN y KIT), la identidad celular (dominio de interacción 2 rico en adenina-timina (AT) (ARID2)), la resistencia a la apoptosis (TP53), el control del ciclo celular (inhibidores de la cinasa dependiente de ciclina 2A (CDKN2A) como P16INK4A y P14ARF) y la replicación celular (transcriptasas reversa de telomerasa (TERT)) (1). El rol que desempeñan estas mutaciones en los principales tipos de melanoma ya ha sido ampliamente estudiado (1, 5), sin embargo, el completo entendimiento sobre cómo las mutaciones toman el control de estas vías sigue bajo investigación.

La desregulación del ciclo celular conduce a la producción de sus propios factores de crecimiento utilizados de manera autocrina o paracrina. Algunos de los factores de crecimiento sobre-expresados en este tipo de cáncer son: el bFGF (factor de crecimiento de fibroblastos básico), el PDGF (factor de crecimiento derivado de plaquetas), el EGF (factor de crecimiento epidérmico) y el TGF- β (factor de crecimiento transformante-beta) (6, 7).

La síntesis y secreción de los diferentes factores de crecimiento por parte de las células de cáncer, ha sido un tema importante de estudio para dilucidar la comunicación intercelular que se establecen en este tipo de tumores. Los factores liberados por las células de melanoma, como el TGF- β , pueden educar a las células del microambiente tumoral (TEM), para adquirir funciones pro-tumorigénicas, de tal forma que las células del TEM una vez educadas puedan secretar y responder a diferentes moléculas como proteasas, citocinas, factores de crecimiento y factores pro-angiogénicos (5).

La citocina TGF- β , desempeña un papel importante en la regulación de diversos procesos celulares, tales como el crecimiento y la muerte celular. Las vías de señalización del TGF- β ejercen efectos supresores de tumores en células normales y en un carcinoma temprano; no obstante, a medida que los tumores se desarrollan y progresan, estos efectos se pierden, posteriormente, la señalización del TGF- β cambia para promover la progresión, invasión y metástasis tumoral, es decir, el TGF- β tiene un rol dual en el cáncer humano (8, 9).

Funciones del TGF- β

El TGF- β pertenece a una superfamilia de proteínas multifuncionales, que comprende más de 30 factores que pueden ser divididos en varias categorías (8, 10), los cuales regulan desde el crecimiento celular, la formación de hueso y la remodelación de tejidos, hasta la función del sistema inmunológico y el proceso de la cicatrización. En los mamíferos existen tres isoformas del TGF- β -1, -2 y -3 y dependiendo del contexto celular, cada una de las isoformas puede realizar funciones similares o diferentes (11).

La mayoría de los tipos de células de mamíferos pueden sintetizar y responder al TGF- β , una citocina con efectos pleiotrópicos, que permite la reparación de tejidos, mantiene la homeostasis tisular y evita que los tumores incipientes progresen a tumores malignos, debido a que controla la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y la adhesión celular; además, regula finamente la expresión de algunos de los inhibidores de las cinasas dependientes de ciclina CDKs como p21, p15, p27Kip1 y p57Kip2; las CDKs son enzimas que regulan el correcto desarrollo del ciclo celular. Al mismo tiempo reprime la expresión de algunos factores promotores de la proliferación celular como c-MYC y como los factores de diferenciación (ID). No obstante, cuando esta vía de señalización se encuentra alterada, puede resultar en una gran variedad de trastornos del desarrollo y de patologías. En el cáncer, promueve el crecimiento e invasión tumoral, además de la diseminación, la metástasis, la transición epitelio-mesénquima y la evasión del sistema inmune (6, 8, 10).

El TGF- β modula al sistema inmunitario adaptativo promoviendo la expansión de los linfocitos Treg, los cuales regulan o suprimen a otras células para controlar la respuesta inmunitaria. En el microambiente tumoral, el TGF- β puede evitar la expansión de los linfocitos T cooperadores y citotóxicos, que son específicos para los antígenos tumorales al promover la producción de citocinas y otros factores proinflamatorios (12), como sucede con el melanoma B16, en el cual las células Treg generadas inhiben la función citotóxica de las células T CD8+. Además, una amplia evidencia sugiere que un entorno rico en TGF- β en los cánceres en etapa tardía, promueve la diferenciación de las células T (Th0 o diferenciados) a un fenotipo Treg. Por ejemplo, el TGF- β junto con otros participantes como la prostaglandina E2 desencadena la transdiferenciación de Th17 a Treg en los tumores. Las células Treg utilizan al TGF- β para suprimir las respuestas inmunitarias antitumorales mediante el transporte del TGF- β 1 latente en su superficie,

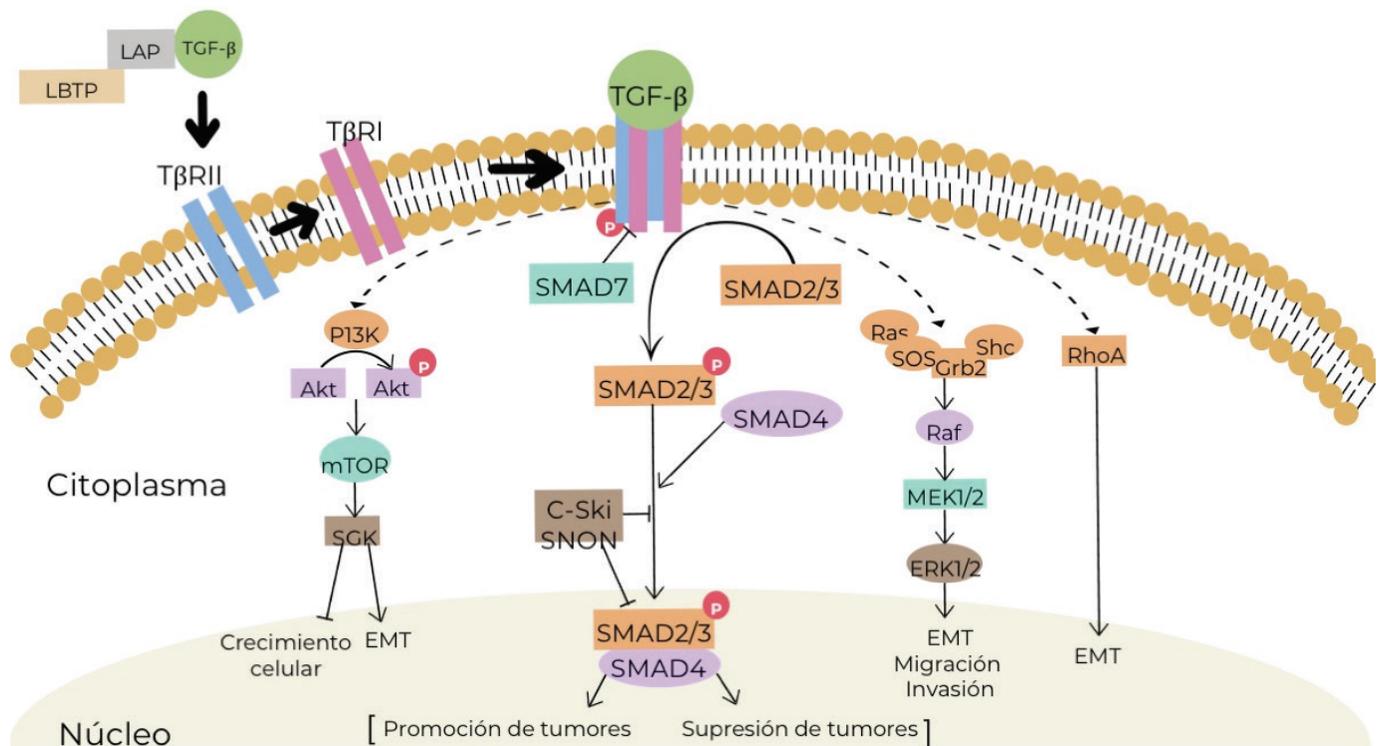


Figura 2. Vías de señalización del Factor de Crecimiento Transformante β (TGF-β). El TGF-β puede realizar su señalización por una vía canónica, activando a la familia de las proteínas Smad, lo cual conlleva tanto a la promoción como supresión de tumores, dependiendo del contexto celular. Además, el TGF-β puede regular otras vías de señalización, que se le conoce como "crosstalk" mediante una señalización no canónica. Entre estas vías se encuentran PI3K, Rho GTPasa y MAPK, con efectos como el crecimiento celular, la transición epitelio-mesénquima, la migración y la invasión, dependiendo del contexto celular.

unido a la proteína GARP transmembranal, para su posterior activación por las integrinas αV.

En cuanto a la respuesta inmunitaria innata, el TGF-β puede inhibir la respuesta de las células *natural killers* (NK), las cuales se encargan de eliminar a las células infectadas por virus y a las células tumorales. La vía de señalización del TGF-β bloquea la función de las NK a múltiples niveles; por ejemplo, disminuye la expresión de algunas citocinas como IFN-γ inhibiendo así las respuestas de los linfocitos Th1 (linfocitos ayudadores), este mecanismo es contrarrestado por señales inflamatorias, además, la vía de señalización del TGF-β inhibe la expresión de NKG2D y NKp30, dos receptores de superficie de las células NK que median el reconocimiento de las células transformadas malignas y estresadas (13-14).

Se cree que las células tumorales pueden evadir los efectos supresores del TGF-β, ya sea por la inactivación de los componentes centrales de la vía, como los receptores del TGF-β o las proteínas Smad, o bien por alteraciones que inhabilitan sus funciones supresoras de tumores (10). La dualidad de esta vía para promover o suprimir el desarrollo

de tumores radica en los puntos de interrupción en la vía de señalización y del contexto en el que ocurre.

Vía de señalización del TGF-β

La vía de señalización canónica del TGF-β ha sido ampliamente estudiada por diversos autores (6, 10, 15), la cual se describe brevemente: comienza con la unión del TGF-β activo al receptor tipo II, el cual une al receptor tipo I formando un complejo heterotetramérico de dos moléculas del receptor tipo I y dos del tipo II. Cuando esto ocurre, el receptor tipo II transfosforila al receptor tipo I en el dominio GS. Esta fosforilación permite que el receptor tipo I se active y pueda transmitir las señales del TGF-β al interior de la célula por medio de las proteínas Smad (Fig. 2), las cuales son factores transcripcionales que controlan la expresión de más de 500 genes. El receptor tipo I del TGF-β fosforila a dos proteínas, llamadas Smad2 y Smad3 (R-Smads). Está reportado que la fosforilación de las R-Smad requiere al receptor del tipo I que a su vez es activado por el receptor

tipo II. Las R-Smad son un sustrato directo de los receptores del TGF- β y su fosforilación ocurre en el motivo SXS del carboxilo terminal de las Smad (15). Además, existen algunas proteínas que se encuentran en la membrana plasmática y que pueden actuar como correceptores del TGF- β ; estos correceptores unen al ligando y forman complejos con los receptores TR β II o TR β I. Por lo que la transmisión de la señal se facilita (6, 16). La señalización del TGF- β puede ser facilitada por sus receptores tipo III como el betaglicano o la endogлина (CD105). La endogлина media la señalización del TGF- β 1 por medio de la unión del TGF- β 1 al receptor ALK1. En las células de melanoma que expresan la endogлина, cuando se une al TGF- β , regula la actividad antiproliferativa (6, 8).

El TGF- β puede activar a otras vías independientes de las SMADs, conocidas como vías no canónicas, tales como: la cascada de MAPKs (ERK1, JNK, p38), así como la activación de proteínas G monoméricas como Rho, Cdc42, Rac y Ras, y la activación de la vía de PI3K (11), las cuales pueden promover la función oncogénica de esta citocina y el desarrollo de tumores (Fig. 2) (10).

TGF- β en melanocitos y melanoma

El TGF- β actúa como un potente inhibidor de la proliferación y la diferenciación celular en los melanocitos normales. Los efectos supresores del TGF- β durante la fase inicial de la carcinogénesis son principalmente mediados por la inducción de programas citostáticos. El TGF- β sobrerregula la expresión de los inhibidores de CDKs (p21, p15, p27Kip1 y p57Kip2), mientras que reprime la expresión de los factores que favorecen la proliferación, incluidos c-MYC y los inhibidores de la diferenciación (ID); además regula la expresión de varios genes pro-apoptóticos, los cuales contribuyen a la supresión de tumores (17).

La expresión y secreción de varias isoformas del TGF- β se han identificado en melanocitos no tumorales, nevos y en melanoma (6, 8). Los melanocitos normales solo expresan TGF- β 1, mientras que las células de melanoma expresan las tres isoformas del TGF- β ; sin embargo, el TGF- β 2 es expresado heterogéneamente en melanomas primarios y metastásicos, mientras que el TGF- β 3 es expresado uniformemente. Se sugiere que las isoformas TGF- β 2 y TGF- β 3 tienen un papel fundamental durante la progresión de nevos a melanomas. Además, existe una correlación entre la expresión del TGF- β 2 y el grosor del melanoma y la invasión (1). Se ha demostrado que las poblaciones de células de melanoma metastásico exhiben una respuesta disminuida al TGF- β en

comparación con las células de melanoma de origen primario (7, 17).

El TGF- β es capaz de activar su vía de señalización e inducir la transcripción dependiente de las Smad en células de melanoma (18, 19). La fosforilación de Smad3 ha sido detectada en células de melanoma *in vitro*, lo que sugiere una activación constitutiva de los receptores de TGF- β en este cáncer (14), ya que la vía de señalización comienza por la fosforilación de las proteínas R-Smad como Smad3, que son un sustrato directo del receptor tipo I (15, 20).

Se han sugerido algunos mecanismos para explicar la posible atenuación o inhibición de la señalización del TGF- β en células de melanoma. Existen algunas proteínas que se encuentran en la membrana plasmática y que pueden actuar como correceptores en la vía de señalización del TGF- β , como el betaglicano o la endogлина (CD105). Estos correceptores unen al ligando y forman complejos con los receptores T β RII o T β RI, por lo que la transducción de la señal se facilita. La endogлина media la señalización del TGF- β 1 por medio de la unión del TGF- β al receptor tipo I llamado ALK1 (21). En las células de melanoma, la endogлина se une al TGF- β 1 (6, 8, 16, 22).

En células de melanoma deficientes de filamina, una proteína de unión a la actina del citoesqueleto, la señalización del TGF- β /Smad es defectuosa, lo que sugiere que la filamina puede unir a las Smads y puede servir como proteína de andamio que permite la localización de las proteínas Smads cerca de los receptores de la superficie celular para su fosforilación y activación (6, 11). Asimismo, altos niveles de las oncoproteínas Ski y SnoN también son detectados en el melanoma. Estas proteínas son potentes inhibidores de la señalización del TGF- β , actúan tanto en el núcleo celular, en donde reclutan a otros correceptores transcripcionales para inhibir a los complejos de Smad, como también funcionan en el citoplasma en donde secuestran a las proteínas Smad (23-24). La expresión alta de estos inhibidores de la vía del TGF- β , puede parecer un mecanismo obvio para que los melanocitos evadan la vía del TGF- β por su actividad inhibidora; no obstante, se ha encontrado que, en algunas líneas celulares de melanoma, el silenciamiento de Ski y de SnoN inhibe el crecimiento tumoral (25). Además, el TGF- β es un potente y rápido inductor de la degradación proteosomal de Ski y SnoN en varias líneas celulares cancerosas, entre ellas, el melanoma. Sin embargo, esto indica que el mecanismo por el cual las células de melanoma pueden evadir a las señales anti-proliferativas del TGF- β es muy complejo.

Por otro lado, las células de melanoma secretan altos niveles de TGF- β que actúa en las células del microambiente tumoral, para iniciar o potenciar varios procesos. Por ejemplo, en células tumorales epiteliales, la vía del TGF- β promueve un paso crítico para el progreso del cáncer, el cual convierte a las células epiteliales en células del tipo mesenquimal, con capacidad de movilidad e invasión. Este mecanismo se le conoce como transición epitelio-mesénquima (EMT), por el cual las células de cáncer viajan del tumor primario hacia otras regiones, para convertirse en un cáncer metastásico (1, 6, 9, 26). Se ha demostrado que el TGF- β promueve la EMT a través de un aumento en la expresión de la metaloproteasa de matriz -9 (MMP9). Además, en la fase de crecimiento de radial a vertical del melanoma, las células de melanoma experimentan un proceso llamado pseudo-EMT, en el que adquieren una morfología de tipo fibroblasto. En este contexto, se demostró que el TGF- β promueve este proceso de pseudo-EMT en las células de melanoma a través de la regulación de MMP9 y de la expresión de las integrinas β 1 y β 3, además de la disminución del marcador epitelial E-cadherina (26). Asimismo, se ha encontrado que SMAD7 induce la degradación de β -catenina y promueve interacciones homotípicas con N-cadherina entre las células de melanoma, para estabilizar su asociación con los fibroblastos vecinos (6, 28).

El TGF- β también induce la expresión de integrinas, de proteasas como catepsinas B y de proteínas remodeladoras de la matriz como SPARC, que pueden estar involucradas en el proceso de EMT.

Vesículas extracelulares tumorales en el melanoma

En la última década han aumentado los estudios de la secreción de la citocina TGF- β 1 por las células de melanoma, a través de unas partículas llamadas vesículas extracelulares (EVs) (26-27), las cuales son liberadas por casi todo tipo de células y se sabe que transportan diversos tipos de moléculas (carga molecular): incluyendo proteínas de superficie celular, citosólicas y nucleares, así como transcritos de RNA, microRNA (miRNAs) y fragmentos de DNA. Existen tres clases de EV: los exosomas, las microvesículas (MVs) y los cuerpos apoptóticos, las cuales son diferenciadas de acuerdo con su tamaño y biogénesis. Las dos clases principales de EV son las microvesículas (MVs) y los exosomas; las MVs son generadas a partir de la membrana plasmática por gemación al exterior y fisión (Fig. 3), son de tamaño aproximado de 200-1000 nm; mientras que los exosomas son de tamaño más

pequeño (50-150 nm), proceden del interior de los cuerpos multivesiculares (MVB) que se han fusionado con la membrana plasmática y son liberados de manera constitutiva al microambiente tumoral y a la circulación (29).

La carga molecular puede ser transferida a otras células cancerosas, así como también a otras células receptoras normales (célula del estroma), provocando que las células receptoras experimenten cambios fenotípicos que promuevan diferentes aspectos de la progresión del cáncer (Fig. 4). El contenido puede variar según la célula de origen, la etapa de desarrollo de la enfermedad y la respuesta a diversas terapias.

Determinar por qué se producen las EVs, es otro campo de estudio

Las EVs dan lugar a procesos de diferenciación e inmunorregulación (31-32). Las células de melanoma pueden liberar una gran cantidad de proteínas al medio extracelular a través de las EV del tipo exosomas. En el desarrollo tumoral, los exosomas son capaces de transferir proteínas pro-metastásicas a las células circundantes (33). Algunas investigaciones han demostrado que los exosomas derivados del melanoma metastásico son capaces de transferir una oncoproteína identificada como Met a las células circundantes; no obstante, los exosomas pueden viajar a células distantes para preparar el nicho pre-metastásico para la formación de nuevos tumores en el sitio. La transferencia de esta oncoproteína da como resultado un aumento significativo de la metástasis, esto ocurre una vez que se educaron a las células progenitoras de la médula ósea por medio de una transferencia horizontal de exosomas para que adquieran un fenotipo pro-metastásico. Otra de las proteínas enriquecida en los exosomas de melanoma es la Rab27a, que también promueve la metástasis (34-35). Además, los exosomas derivados del melanoma, son capaces de promover la angiogénesis por la inducción de la formación de esferoides endoteliales. La expresión de Wnt aumenta en las células de melanoma e induce una rápida liberación de exosomas cargados con factores pro-angiogénicos, como la interleucina-8 (IL-8) y el factor de crecimiento de endotelio vascular (VEGF). De manera similar, los exosomas derivados de células de melanoma que contienen al miRNA-9 son internalizados fácilmente por las células del endotelio, lo que promueve la angiogénesis y posteriormente la metástasis de las células cancerosas por la activación de la vía JAK-STAT (35).

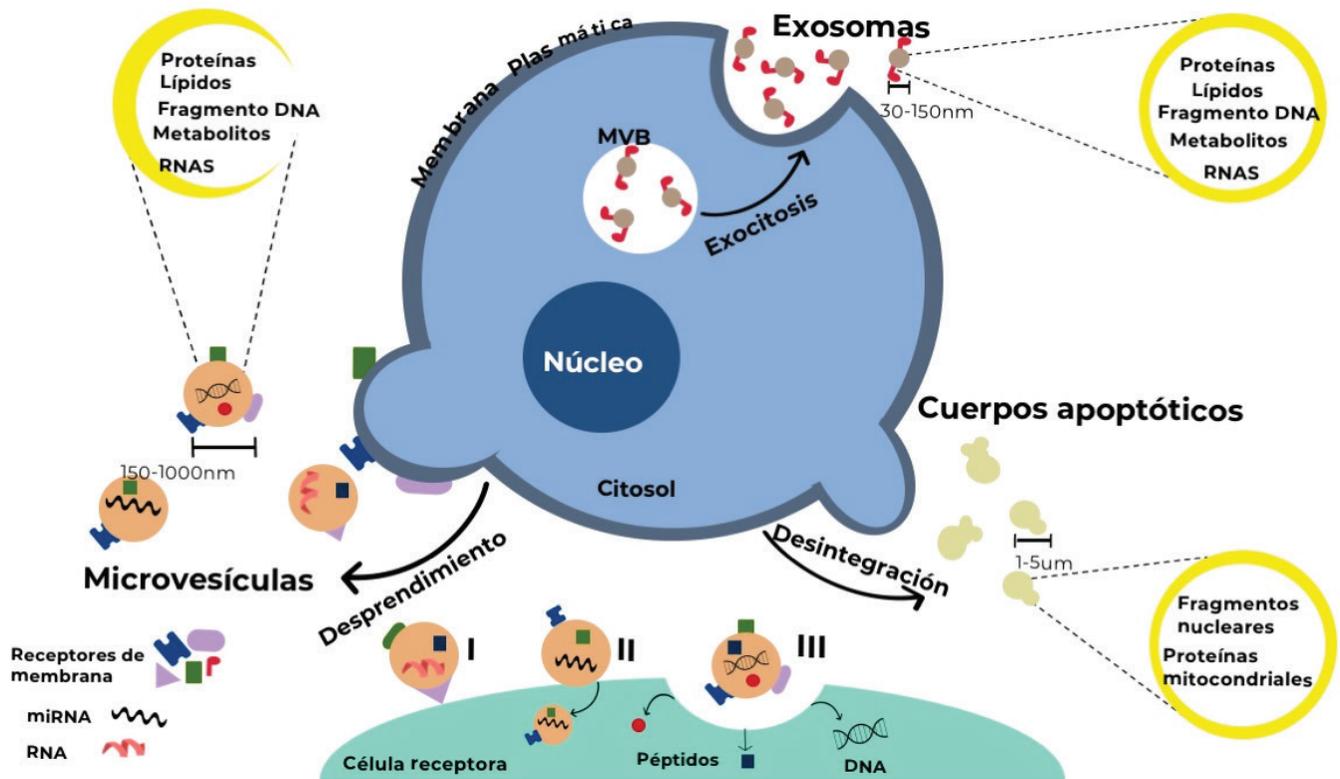


Figura 3. Biogénesis de las vesículas extracelulares. Durante la biogénesis de las EV es posible empaquetar selectivamente proteínas, lípidos, RNAs o incluso fragmentos de DNA, los cuales se podrían volver parte de la membrana o del contenido de la vesícula; por lo cual su contenido refleja su origen y les da el potencial como biomarcadores. La cantidad del material llevado dentro de la EV es extremadamente pequeño, al igual que el número de vesículas que llevan biomoléculas particulares a ciertas poblaciones celulares, por lo cual se asume que las células receptoras tienen herramientas de reconocimiento altamente específicas y eficientes (30-31).

Las EV derivadas del melanoma son capaces de transportar el TGF- β y dirigirlo a las células blanco, como células endoteliales, del sistema inmune e incluso a las mismas células cancerosas (Fig. 4). Algunas investigaciones han demostrado el rol que desempeña el TGF- β en las EV. En 2018, Park y colaboradores (36) identificaron que los exosomas producidos por células de melanoma en condiciones de hipoxia, están enriquecidos con TGF- β (en sus distintas isoformas 1, -2 y -3) y con otras moléculas moduladoras del sistema inmune que median el reclutamiento de monocitos/macrófagos y la inmunosupresión del huésped; en algunos casos se encontró de 4-6 veces más cantidad de TGF- β secretado en exosomas bajo condiciones de hipoxia, en comparación con las células normales, sugiriendo que los exosomas liberados por un melanoma hipóxico pueden ejercer efectos más potentes sobre la inmunidad del huésped.

Asimismo, se encontró que el TGF- β transportado mediante EV de melanoma puede inducir un fenotipo supresor de las células presentadoras de

antígenos (APC). El TGF- β disminuyó la expresión del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC) clase I y II, así como de las moléculas CD40 y CD86. El MHC y las moléculas CD40 y CD86 están asociadas directamente con la activación del sistema inmune adaptativo, específicamente de las células T citotóxicas, las cuales pueden suprimir el crecimiento tumoral (37).

Además, se ha demostrado que los exosomas de melanoma afectan la diferenciación celular, ya que promueven el cambio fenotípico de los fibroblastos a miofibroblastos, lo que facilita el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis. Se necesita más investigación para identificar el mecanismo molecular por el cual los exosomas promueven o inhiben la diferenciación de los fibroblastos.

Cabe mencionar que los exosomas y las microvesículas pueden ser usadas en aplicaciones clínicas para diagnóstico, por ejemplo, conocer las cantidades y el contenido de las EV liberadas por las células tumorales puede dar información potencial acerca de la etapa de la enfermedad en la que se encuentra el paciente.

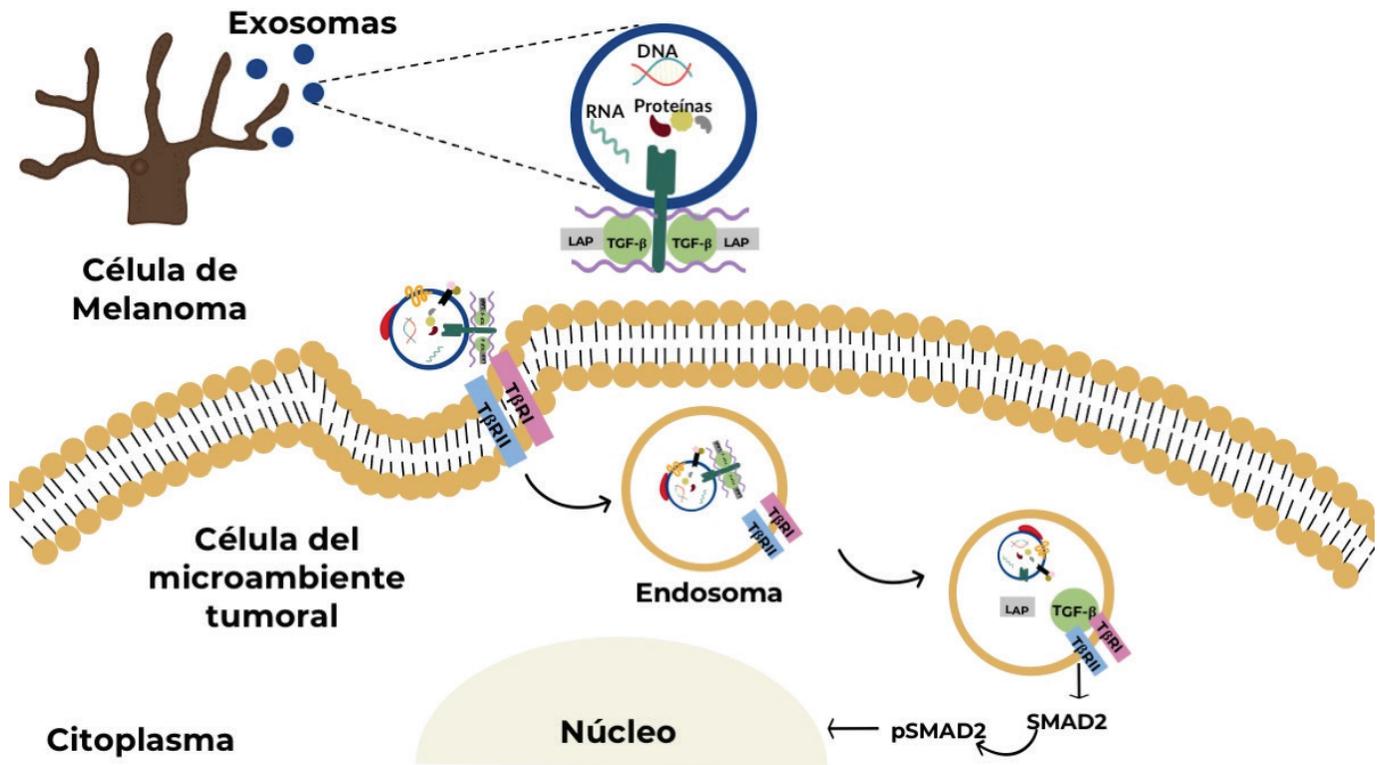


Figura 4. Secreción de la citocina TGF-β1 por las células de melanoma a través de EVs. Las EVs transportan diversas cargas moleculares, como proteínas de superficie celular, citosólicas y nucleares, así como ácidos nucleicos. La carga puede ser transferida a otras células cancerosas, así como también a otras células del estroma, lo que conlleva a que experimenten cambios fenotípicos. Las células de melanoma pueden secretar proteínas por medio de exosomas, los cuales son capaces de transportar al TGF-β y dirigirlo a otras células en el TME y activar su vía de señalización. Los exosomas derivados de melanoma afectan la diferenciación celular, ya que promueven el cambio de los fibroblastos a miofibroblastos, lo que facilita el crecimiento tumoral, la angiogénesis y la metástasis.

Conclusiones

En los últimos años se ha hecho un gran esfuerzo para comprender a las vías de señalización implicadas en la iniciación, desarrollo y progresión del melanoma. La vía de señalización de la citocina TGF-β en el melanoma es de gran importancia para la progresión e invasión del cáncer, debido a que está citocina es secretada no solo por los melanocitos, sino también por las células del microambiente tumoral, y además porque puede viajar a través de las vesículas extracelulares y llegar a distintas células blanco. Algunas investigaciones se encuentran en desarrollo para dilucidar el mecanismo por el cual el TGF-β es transportado por

las EV de origen tumoral y cómo son captadas por las células receptoras. Por lo que a pesar de los esfuerzos para lograr comprender el rol del TGF-β en el melanoma, aún existe un campo grande de estudio para su total comprensión.

Agradecimientos

Nuestro trabajo está apoyado por el proyecto PAPIIT IV200220 de la DGAPA/UNAM. Isabel A. Anaya Rubio fue apoyada por una beca de CONACyT para sus estudios de maestría en Ciencias Bioquímicas de la UNAM. Mitzi P. Pérez Calixto está apoyada por una beca posdoctoral de la DGAPA/UNAM.



REFERENCIAS

1. Shain AH & Bastian BC (2016) From melanocytes to melanomas. *Nat. Rev. Cancer.* 16: 345–358.
2. El Ghissassi F, Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, Bouvard V, Benbrahim-Talla L, Guha N, Freeman C, Galichet L & Coglianò V (2009) A review of human carcinogens part D: Radiation. *Lancet Oncol.* 10: 751–752.
3. Wong D J L & Ribas A (2016) Targeted Therapy for Melanoma. *Cancer Treat. Res.* 167: 251–262.
4. Website. [<https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipomelanoma/acerca/estadisticas-clave.html>]. Consultado 24 abril 2021
5. Schadendorf D, Fisher DE, Garbe C, Gershenwald JE, Grob JJ, Halpern A, Herlyn M, Marchetti MA, McArthur G, Ribas A, Roesch A & Hauschild A (2015) Melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 1: 15003.
6. Perrot CY, Javelaud D, & Mauviel A (2013) Insights into the Transforming Growth Factor- β Signaling Pathway in Cutaneous Melanoma. *Ann. Dermatol.* 25: 135–144.
7. Polsky D. & Cordon-Cardo C (2003) Oncogenes in melanoma. *Oncogene* 22: 3087–3091.
8. Krasagakis K, Krüger-Krasagakes S, Fimmel S, Eberle J, Thölke D, von de Ohe M, Mansmann U & Orfanos CE (1999) Desensitization of melanoma cells to autocrine TGF- β isoforms. *J. Cell. Physiol.* 178; 179–187.
9. Lebrun J J (2012) The Dual Role of TGF- β in Human Cancer: From Tumor suppression to Cancer Metastasis. *ISRN Mol Biol*; 38: 1428.
10. Massagué J (2008) TGF β in Cancer. *Cell* 134: 215–230.
11. Macías-Silva M, Sosa-Garrocho M (2004) El Factor De Crecimiento Transformante Beta (TGF- β): Funciones Y Vías De Transducción. *REB.* 23: 3–11.
12. Johnston CJ, Smyth DJ, Dresser D W & Maizels RM (2016) TGF- β in tolerance, development and regulation of immunity. *Cellular immunology* 299: 14–22.
13. Massagué J & Ganesh K (2021) Metastasis-Initiating Cells and Ecosystems. *Cancer Discovery.* 11 (4): 971–994.
14. Battle E & Massagué J (2019) Transforming Growth Factor- β Signaling in Immunity and Cancer. *Immunity* 50(4): 924–940.
15. Macías-Silva M, Abdollah S, Hoodless PA, Pirone R, Attisano L, Wrana JL (1996) MADR2 is a substrate of the TGF β receptor and its phosphorylation is required for nuclear accumulation and signaling. *Cell.* 27; 87 (7): 1215–24
16. Derynck R & Budi EH (2019) Specificity, versatility and control of TGF- β family signaling. *Sci Signal* 12 (570).
17. Hussein MR (2005) Transforming growth factor-beta and malignant melanoma: molecular mechanisms. *J Cutan Pathol.* 32: 389–395.
18. Rodeck U, Bossler A, Graeven U, Fox FE, Norwell PC, Knabbe C & Kari C (1994). Transforming growth factor beta production and responsiveness in normal human melanocytes and melanoma cells. *Cancer Res.* 54: 575–581.
19. Rodeck U, Nishiyama T & Mauviel A (1999) Independent regulation of growth and SMAD-mediated transcription by transforming growth factor beta in human melanoma cells. *Cancer Res.* 59: 547–550.
20. Javelaud D, Mohammad KS, McKenna CR, Fournier P, Luciani F, Niewolna M, André J, Delmas V, Larue L, Guise TA & Mauviel A (2007) Stable overexpression of Smad7 in human melanoma cells impairs bone metastasis. *Cancer Res.* 67: 2317–2324
21. Mohammad KS, Javelaud D, Fournier PGJ, Niewolna M, McKenna CR, Peng XH, Duong V, Dunn LK, Mauviel A & Guise TA (2011) TGF- β -RI kinase inhibitor SD-208 reduces the development and progression of melanoma bone metastases. *Cancer Res,* 71: 175–184.
22. Tzavlaki K, & Moustakas A. (2020) TGF- β Signaling. *Biomolecules,* 10(3).
23. Tecalco-Cruz AC, Ríos-López DG, Vázquez-Victorio G, Rosales-Alvarez RE & Macías-Silva M (2018) Transcriptional cofactors Ski and SnoN are major regulators of the TGF- β /Smad signaling pathway in health and disease. *Signal Transduct Target Ther* 3:15.
24. Deheuninck J & Luo K (2009) Ski and SnoN, potent negative regulators of TGF- β signaling. *Cell Research,* 19: 47–57
25. Javelaud D, van Kempen L, Alexaki VI, Le Scolan E, Luo K & Mauviel A (2011) Efficient TGF- β /SMAD signaling in human melanoma cells associated with high c-SKI/SnoN expression. *Molecular Cancer,* 10:2.
26. Gowda R, Robertson BM, Iyer S, Barry J, Dinavahi SS & Robertson GP (2020) The role

- of exosomes in metastasis and progression of melanoma, *Cancer Treat. Rev.* 85: 101975.
27. Maacha S, Bhat AA, Jimenez L, Raza A, Harris M, Uddin S & Grivel JC (2019) Extracellular vesicles-mediated intercellular communication: roles in the tumor microenvironment and anti-cancer drug resistance. *Mol. Cancer* 18: 5.
 28. van Niel G, D'Angelo G & Raposo G (2018) Shedding light on the cell biology of extracellular vesicles. *Nat Rev Mol Cell Biol* 19 (4): 213–228.
 29. Latifkar A, Hur YH, Sanchez JC, Cerione RA & Antonyak MA (2019) New insights into extracellular vesicle biogenesis and function. *J. Cell Sci*: 132
 30. Xavier CPR, Caires HJ, Barbosa MA, Bergantim R, Guimaraes JE & Vasconcelos MH (2020) The Role of Extracellular Vesicles in the Hallmarks of Cancer and Drug Resistance. *Cells*: 9.
 31. Clayton A (2012) Cancer cells use exosomes as tools to manipulate immunity and the microenvironment. *Oncoimmunology* 1: 78–80.
 32. Webber J, Steadman R, Mason MD, Tabi Z & Clayton A (2010) Cancer exosomes trigger fibroblast to myofibroblast differentiation *Cancer Res.* 70: 9621–9630
 33. Steinbichler TB, Dudás J, Riechelmann H & Skvortsova I I, (2017) The role of exosomes in cancer metastasis. *Semin. Cancer Biol* 44: 170–181.
 34. Peinado H, Aleckovic M, Lavotshkin S, Matei I, Costa-Silva B, Moreno-Bueno G, Hergueta-Redondo M, Williams C, García-Santos G, Ghajar C, Nitadori-Hoshino A, Badal K, Garcia BA, Callahan MK, Yuan J, Martins VR, Skog J, Kaplan RN, Brady MS, Wolchock JD, Chapman PB, Kang Y, Bromberg J & Lyden D (2012). Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET *Nat Med* 18: 883–891.
 35. Gajos-Michniewicz A, Duechler M & Czyz M (2014). MiRNA in melanoma-derived exosomes *Cancer Lett.* 347: 29–37.
 36. Park JE, Dutta B, Tse SW, Gupta N, Tan CF, Low JK, Yeoh KW, Kon OL, Tam JP & Sze SK (2019) Hypoxia-induced tumor exosomes promote M2-like macrophage polarization of infiltrating myeloid cells and microRNA-mediated metabolic shift, *Oncogene*, 38:5158–73.
 37. Döchler M, Czernek L, Peczek L, Cypryk W, Sztiller-Sikorska M, Czyz M (2019) Melanoma-Derived Extracellular Vesicles Bear the Potential for the Induction of Antigen-Specific Tolerance. *Cells*, 8 (7):665.

LAS LECTINAS COMO HERRAMIENTAS EN BIOMEDICINA*

**Itandehui Belem Gallegos Velasco¹, Berenice Fernández Rojas¹, Vicente Vázquez Aguilar¹,
María Dolores Sánchez Caballero¹, Miriam Salome Lopez Castellanos¹, Luis Miguel García
Cruz², Brenda Leticia Santiago Olivera¹ y Pedro Antonio Hernández Cruz^{**1}**

¹Laboratorio de Glicobiología, Genómica y Proteómica del cáncer. Centro de investigación Facultad de Medicina UNAM-UABJO. ²Facultad de Medicina UABJO Oaxaca México. C.P 68020.
^{**}Autor de correspondencia correo E: fuegoblanc136@yahoo.com.mx

RESUMEN

Las lectinas son proteínas o glicoproteínas que reconocen de manera específica carbohidratos de la superficie celular o en suspensión, aglutinan células y precipitan glicoconjugados. Las lectinas no poseen actividad enzimática y presentan actividades biológicas, diversas como son: la aglutinación de eritrocitos de diferentes especies, la estimulación mitogénica de linfocitos e inhibición de la fagocitosis. Las lectinas aisladas de diversas fuentes vegetales o animales, han demostrado ser herramientas útiles en la investigación biomédica, en donde se les utiliza para la tipificación de grupos sanguíneos, aislamientos de poblaciones, caracterización de nuevos antígenos.

ABSTRACT

Lectins are proteins or glycoproteins that specifically recognize carbohydrates from the cell surface or in suspension, agglutinate cells and precipitate glycoconjugates. Lectins do not possess enzymatic activity and have biological activities, diverse as they are: the agglutination of erythrocytes of different species, the mitogenic stimulation of lymphocytes and inhibition of phagocytosis. Lectins isolated from various plant or animal sources have proven to be useful tools in biomedical research, where they are used for the typing of blood groups, isolates of populations, characterization of new antigens.

PALABRAS

CLAVE:

Lectinas,
Biomedicina,
Glicociencias.

KEY WORDS:

Lectins,
Biomedicine,
Glycoscience.

Introducción

Desde el descubrimiento de las lectinas en 1888, por H. Stilmark, quien identificó que los extractos obtenidos de semillas del *Ricinus communis*, aglutinaban eritrocitos de animales; Hellin descubrió la abrina en semillas de *Abrus precatorius* por su característica de hemaglutinante, posteriormente se acuñó el término lectina, del latín escoger (1-4).

El término lectina se aplica a proteínas o glicoproteínas que reconocen de manera específica carbohidratos de la superficie celular o en suspensión, aglutinan células y precipitan glicoconjugados, las lectinas poseen por los menos

dos sitios de reconocimiento a carbohidrato, de ahí su capacidad para aglutinar células, aunque en la actualidad el término de lectina se ha aplicado a proteínas con un solo sitio de reconocimiento a carbohidrato como es el caso de las selectinas (1-4).

Las lectinas se encuentran ampliamente distribuidas en la naturaleza y han sido identificadas en diversos organismos como virus, bacterias, hongos, plantas, así como en vertebrados superiores. Aunque varias de estas proteínas poseen especificidad por estructuras sacarídicas semejantes, presentan actividades biológicas diversas, como son: la aglutinación de eritrocitos de diferentes especies, la estimulación mitogénica de linfocitos

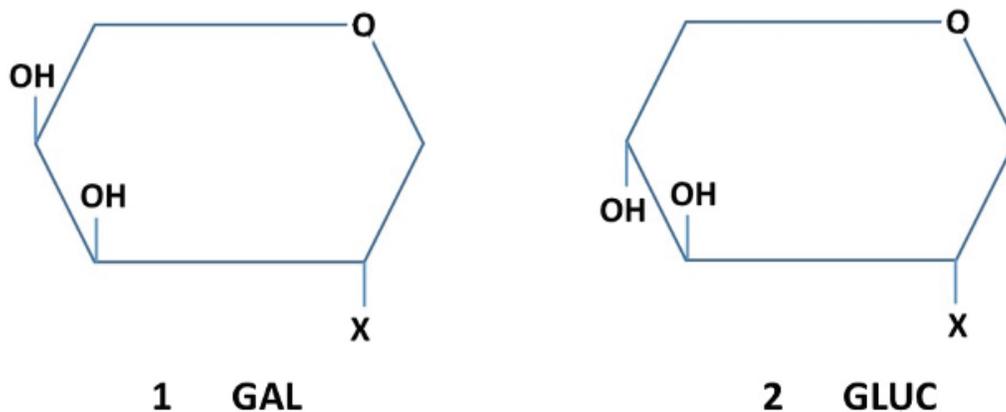


Figura 1. Las lectinas pueden reconocer una variación a nivel del carbono 4 del monosacárido con el que interactúan, tienen la capacidad para diferenciar entre estructuras semejantes, es decir que algunas son capaces de diferenciar entre galactosa y N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) (1) o la glucosa y la N-)acetil-D-glucosamina (GlcNAc) (2), ya que mientras el hidroxilo de la galactosa en C4 se encuentra en posición axial, el equivalente en la glucosa se encuentra en posición ecuatorial; pudiendo tolerar, en ambos casos variaciones en el C2 del monosacárido.

e inhibición de la fagocitosis, poseen efectos inmunosupresores, tienen efectos tóxicos, inhiben el crecimiento de células tumorales y participan en la adhesión celular (5-7).

Dominio de reconocimiento a carbohidrato en las lectinas

Las lectinas reconocen específicamente carbohidratos por enlaces como los puentes de hidrógeno, interacciones hidrofóbicas y fuerzas de Van der Waals. A pesar de esta especificidad, existen características estructurales comunes entre las lectinas de una familia determinada, lo que ha permitido el estudio de la interacción lectina-carbohidrato (8). Las lectinas son capaces de reconocer carbohidratos en una determinada conformación o secuencia de carbohidratos, es decir que las características de especificidad por estructuras sacarídicas también es altamente conservada entre lectinas de una misma familia.

Las lectinas reconocen carbohidratos a través del dominio de reconocimiento a carbohidratos (CRD, por sus siglas en inglés) (6), que está compuesto por aproximadamente unos 200 aminoácidos, altamente homólogos en lectinas de la misma familia y en donde se establece la interacción carbohidrato-lectina. En general poseen una constante de disociación del orden 0.1 a 1 mM, cuando se evalúa la interacción monosacárido-lectina, sin embargo, las lectinas, tienen especificidad para estructuras oligosacarídicas más complejas (9).

Las lectinas pueden reconocer una variación a nivel del carbono 4 del monosacárido con el que interactúan, tienen la capacidad para

diferenciar epímeros, es decir que algunas son capaces de diferenciar entre galactosa y N-acetil-D-galactosamina (GalNAc) o la glucosa y la N-acetil-D-glucosamina (GlcNAc), ya que mientras el hidroxilo de la galactosa en C4 se encuentra en posición axial, el equivalente en la glucosa se encuentra en posición ecuatorial; pudiendo tolerar, en ambos casos variaciones en el C2 del monosacárido (2) (Fig. 1). Existen lectinas cuya especificidad está dada por la conformación del carbono anómero como la lectina de *Canavalia ensiformis* (Con A) y la lectina de *Lens culinaris* (LCA), ambas reconocen preferentemente a los α -manósidos que a su contraparte los β -manósidos. Lectinas como *Helix pomatia* tienen la capacidad de reconocer las formas anómericas α o β (2). Las lectinas además de presentar una afinidad conformacional por monosacáridos, presentan una afinidad por estructuras oligosacarídicas más complejas, además de que este reconocimiento puede ser en posición terminal o intermedia (Fig. 2), así por ejemplo las lectinas de Con A y LCA que se les consideraba específicas para α -manósidos tienen afinidad por estructuras oligosacarídicas similares pero no idénticas (Fig. 3). Ambas lectinas reconocen estructuras oligosacarídicas unidas por enlaces de tipo N-glicosídico a una asparagina (Asn) en una cadena proteica, sin embargo la sustitución del anillo trimanosídico, típico en estas estructuras, por estructuras de tipo lactosamínico (Gal β 1,4 GlcNAc), o por la adición de una fucosa (Fuc) en el inicio de la estructura no es tolerado por la Con A, sin embargo la lectina LCA interactúa con estas estructuras con gran especificidad (Fig. 3) (10).

Las lectinas que poseen especificidad por un residuo situado en posición terminal, no reductor, como sería el caso de la lectina *Phaseolus lunatus*, específica por la GalNAc del determinante de grupo sanguíneo A, son denominadas exolectinas, las lectinas que poseen especificidad hacia secuencias sacarídicas, que no se encuentran en posición terminal, como la Con A, se denominan endolectinas (Fig. 2). La interacción de las endolectinas está dirigida hacia estructuras oligosacarídicas complejas, estas lectinas presentan constantes de disociación en concentraciones micromolares, en todos estos casos los carbohidratos interactúan tanto con el primer y segundo sitio de reconocimiento (sitio extendido). La afinidad de las lectinas también aumenta debido a la multivalencia, en la cual las subunidades de una lectina se asocian para formar dímeros o tetrámeros, así por ejemplo tenemos que en general las unidades monoméricas de las lectinas de leguminosas tienen un peso molecular de aproximadamente 25 kDa, la mayoría están compuestos por seis hojas antiparalelas β -plegadas mientras que el arreglo más común en la dimerización los constituyen 12 hojas antiparalelas β -plegadas, identificado en las lectinas de *Lathyrus ochrus*

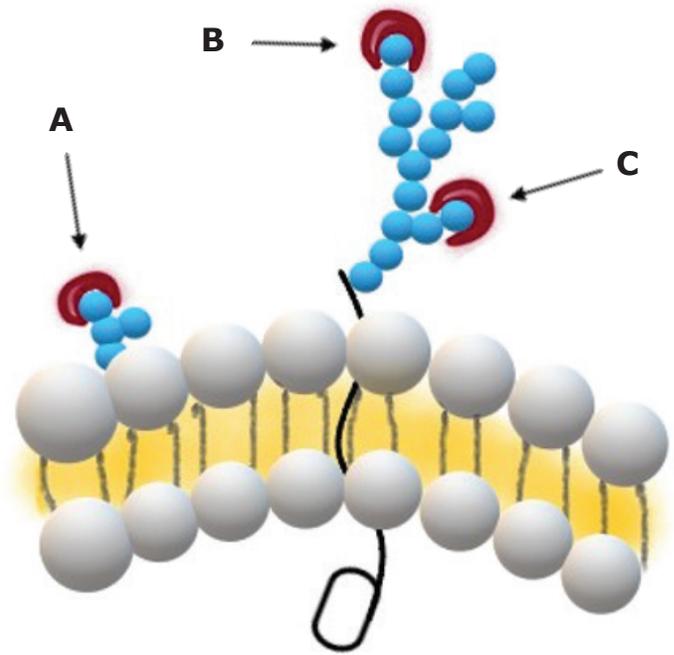


Figura 2. Las lectinas además de presentar una afinidad conformacional por monosacáridos; presentan una afinidad por estructuras oligosacarídicas más complejas, este reconocimiento puede ser en posición muy cercana a la región proteica (A), en posición intermedia (B) o en posición terminal (C).

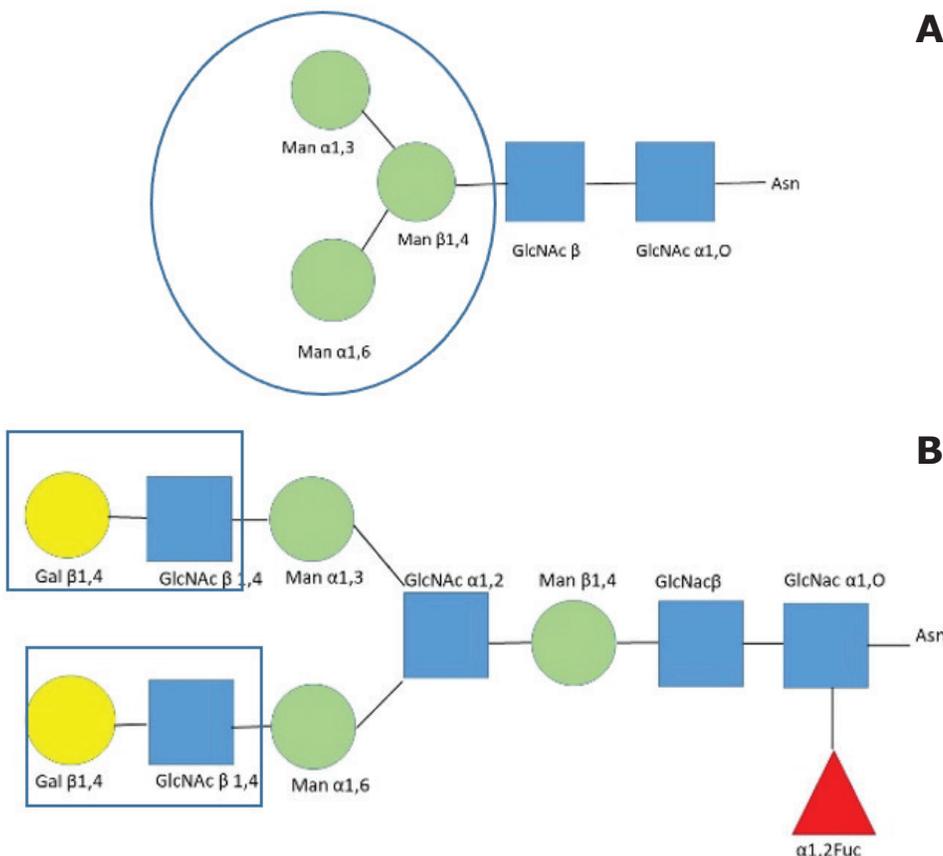


Figura 3. N-glicanos reconocidos por las lectinas de Con A y LCA.
A. Encerradas en el círculo, se observa el núcleo trimanosídico reconocido por la lectina de Con A.
B. Encerradas en el cuadrado se observan las sustituciones lactosamínicas en el núcleo trimanosídico que interfieren con el reconocimiento de la lectina de Con A, pero que no afecta la interacción de la lectina de LCA con estas estructuras:

- Manosa (Man)
- N-Acetil Glucosamina (GlcNAc)
- Galactosa (Gal)
- ▲ Fucosa (Fuc)

(LOL) y Con A. La organización tetramérica de estas lectinas, posee efectos biológicos distintos a otras lectinas con arreglos estructurales semejantes y existen lectinas como la de *Arachis hypogaea* (PNA) que presenta un arreglo tetramérico pero cuyos dímeros no tienen el arreglo de 12 hojas antiparalelas β-plegadas, de la lectina LOL-1. Esto significa que en el reconocimiento de las lectinas por estructuras oligosacáridicas es un proceso en el que interviene la conformación de los carbohidratos y la estructura tridimensional de la lectina y debido a la gran especificidad que poseen, presentan una gran variedad de actividades biológicas (10).

Clasificación de las lectinas

Las lectinas existen en virus, bacterias, hongos y animales, se clasifican en función de las estructuras tridimensionales. (Tabla 1). Las lectinas vegetales son un grupo ampliamente estudiado y clasifican en seis grandes grupos (Fig. 4):

Lectinas aisladas de leguminosas

Este plegamiento estructural es característico de lectinas aisladas en leguminosas. Las lectinas que pertenecen a este grupo, se encuentran constituidas por dos o cuatro subunidades idénticas de 25 a 30 kDa, cada subunidad tiene un sitio de unión para iones metálicos Ca²⁺, Mn²⁺ y Mg²⁺. Una subu-

TABLA 1
CLASIFICACION DE LAS LECTINAS SEGUN SU CRD

CDR	VIRUS	PROCARIOTES	HONGOS
Lectinas virales	Hemaglutininas virales		
Dominio de malectina		Familia CBM57	Malectina
Tipo R (ricino)		Familia CBM13	
Dominios de lectina tipo B		Bacteriocinas	Lectinas fúngicas
Lectinas tipo F (reconocen fucosa)		Lectinas que reconocen proteínas sulfatadas	
Calnexina/Calreticulina			Calnexina/Calreticulina
adhesinas bacterianas		Lectinas bacterianas	
CDR	PLANTAS	ANIMALES	
		INVERTEBRADOS	VERTEBRADOS
Dominio de Malectina	Receptor tipo proteína cinasa	Malectina	Malectina
Lectinas tipo R (ricino)	Toxina del ricino	GalNAc Transferasas	GalNAc Transferasas
Dominios de lectina tipo B	Lectinas de monocotiledóneas		Toxinas en peces
Lectinas tipo F (reconocen fucosa)		Lectinas que reconocen proteínas sulfatadas	Lectinas que reconocen proteínas sulfatadas
Calnexina/Calreticulina	Calnexina/Calreticulina	Calnexina/Calreticulina	Calnexina/Calreticulina
CRD tipo L	Lectinas de leguminosas	Lectinas con CDR tipo L	Lectinas con CDR tipo L
Galectinas		Galectinas	Galectinas
Lectinas tipo C		Lectinas tipo C	Lectinas tipo C
Lectinas tipo P			Proteínas con dominio MRH
Lectinas tipo I			Lectinas que reconocen ácido siálico con CRD I

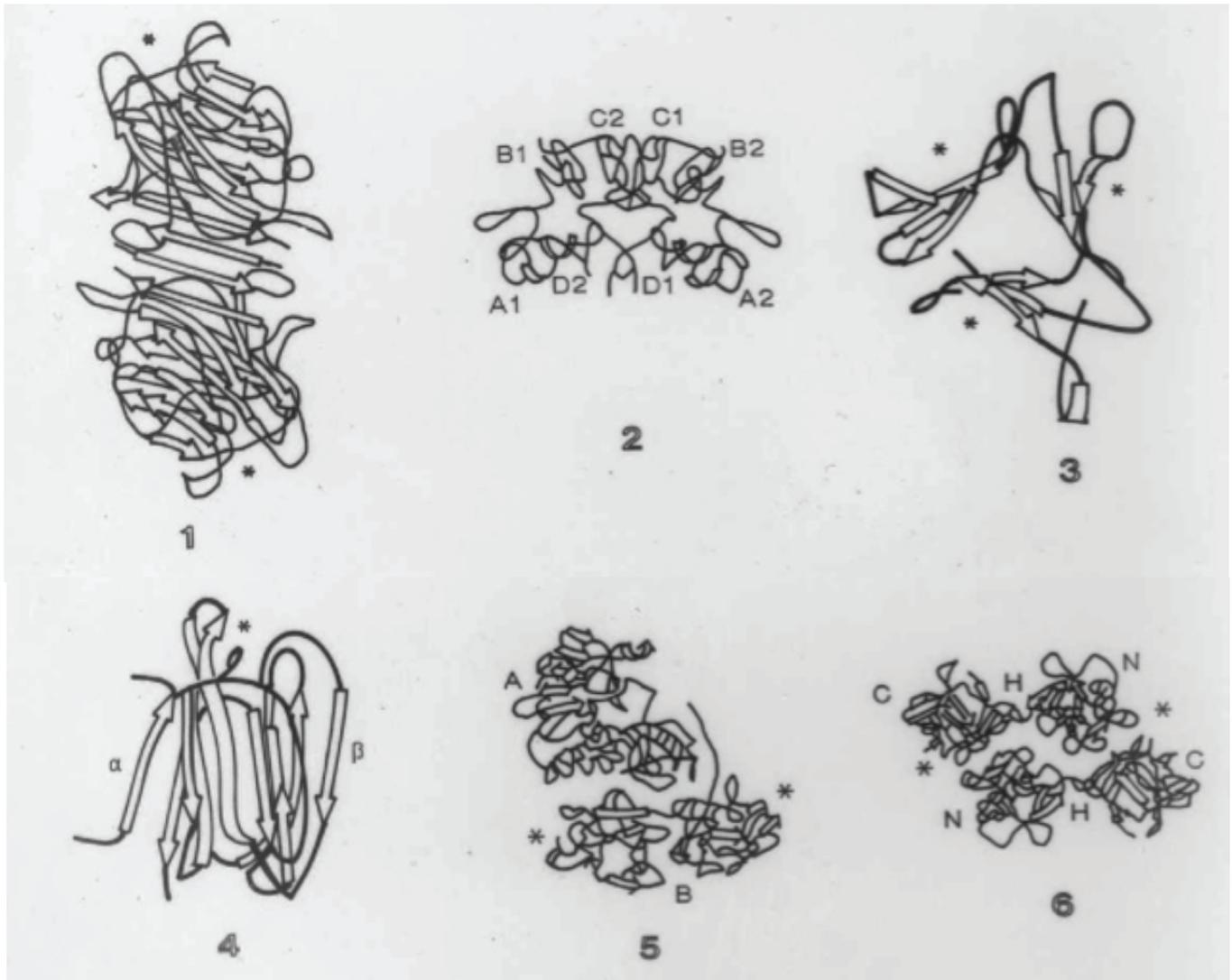


Figura 4. Representación esquemática de las estructuras tridimensionales en lectinas vegetales. Lectinas aisladas de leguminosas (1), lectinas con dominio tipo heveína, en donde cada uno de los dominios son representados con letras de la A-D, mismos que tienen un sitio de reconocimiento a carbohidrato (2), lectinas aisladas de monocotiledóneas, específicas de manosa (3), lectinas con estructura tipo prisma β (4), lectinas relacionadas con proteínas inactivadoras de ribosomas (5), Lectinas tipo Amaranto (6). Sitio de unión al carbohidrato (*). Modificado de referencia 65, y de la referencia 5.

nidad contiene aproximadamente 250 aminoácidos y presenta una gran homología con las otras subunidades, presenta doce hojas β antiparalelas conectadas entre sí mediante bucles, lo que genera una estructura aplanada en forma de domo, cuatro bucles localizados en la parte superior del monómero forman el sitio de reconocimiento a carbohidratos (11-13).

Lectinas con dominios tipo heveína o específicas de quitina

El dominio de heveína lleva el nombre de la lectina purificada del látex del árbol del caucho (*Hevea*

brasiliensis), es una pequeña proteína monomérica que se une a la N-Acetil glucosamina (GlcNAc) y la quitina posee una actividad antifúngica. En esta familia de lectinas generalmente presentan dos subunidades idénticas, ricas en cisteínas contrariamente a las lectinas de leguminosas. El dominio de heveína consta de 43 aminoácidos y en su plegamiento se encuentran 4 puentes disulfuros, el dominio contiene tres hojas β y dos hélices α cortas. Una subunidad está constituida por cuatro dominios tipo heveína, cada dominio presenta un sitio de reconocimiento a carbohidrato, que no necesita la presencia de iones metálicos (16,17).

Lectinas aisladas de monocotiledóneas específicas de manosa

A este grupo de lectinas pertenecen proteínas relacionadas estructural y evolutivamente aislándose en las familias Orchidaceae, Amaryllidaceae, Araceae y Liliaceae, con secuencias de aminoácidos altamente conservadas. Estas lectinas son tetraméricas, cada monómero tiene un peso molecular de 12 kDa, así como una secuencia de 36 aminoácidos repetidas tres veces. El sitio de reconocimiento a carbohidrato está constituido por cuatro hojas β antiparalelas unidas entre sí por giros. El conjunto se asocia de manera que forma una corona aplanada, dejando aparecer un gran túnel central (14, 15).

Lectinas en forma de prisma α o del tipo jacalina

En este grupo, se encuentran lectinas, que presentan estructuras tridimensionales muy similares a la lectina de *Artocarpus integrifolia* (jacalina). Lectinas tetraméricas glicosiladas, con cuatro subunidades, donde cada subunidad contiene una cadena principal (α con 133 aminoácidos) y una cadena menor (β con 20 aminoácidos), y está constituida por tres hojas β antiparalelas arregladas a manera de un prisma triangular (18).

Lectinas relacionadas con proteínas inactivadoras de ribosomas

Las proteínas inactivadoras de ribosomas, son N-glicosidasas que eliminan las purinas en el RNAr, dañando los ribosomas y deteniendo la síntesis de proteínas, existen dos tipos, las que presentan una sola unidad, las tipo 1, son las más comunes, mientras que las del tipo 2 tienen una estructura molecular compleja; están constituidas por dos cadenas, la A y B, las cuales son diferentes y se encuentran unidas por dos puentes disulfuro. La cadena A es la responsable de la actividad de N-glicosidasa, mientras que la cadena B, posee la actividad de lectina reconoce estructuras oligosacáridicas que contienen galactosa o N-Acetil galactosamina. La cadena B está constituida por dos dominios, cada dominio está constituido por 40 aminoácidos, unidos por un péptido de 15 residuos, la estructura tridimensional presenta α hélices y hojas β (19).

Lectinas tipo amaranto

Dentro de este grupo encontramos lectinas provenientes de distintas especies de amaranto, entre las que destacan *Amaranthus caudatus*

y *Amaranthus leucocarpus*. Cada proteína se encuentra formada por dos monómeros en los que existen dos dominios N y C, unidos por una pequeña hélice 310, cada dominio muestra una conformación de trébol β semejante a la conformación observada en la cadena B de la lectina de *Ricinus communis* (20).

Lectinas de origen animal

En la figura 5 se muestran ejemplos de lectinas pertenecientes a este grupo.

Lectinas tipo C

Esta familia se caracteriza por tener un CDR de 110-130 residuos de aminoácidos, con dos puentes disulfuro conservados y cuatro sitios de unión a Ca^{2+} , esta familia se ha dividido en 16 subgrupos, debido a que se ha observado la presencia de secuencias relacionadas al CDR, en proteínas no relacionadas a esta familia (20, 21).

Lectinas tipo I

Las lectinas de tipo I, son proteínas de unión a carbohidrato, que pertenecen a la superfamilia de inmunoglobulinas (IgSF), excluyendo anticuerpos y receptores de células T. Los análisis bioinformáticos de genomas de mamíferos predicen más de 500 proteínas del IgSF (21, 22). La familia Siglec lectinas que se unen al ácido siálico es el único grupo bien caracterizado de esta familia, tanto estructural como funcionalmente (23-25). Los miembros de esta familia deben contener al menos un pliegue similar a la inmunoglobulina (Ig), pero a menudo contienen otras características estructurales como dominios fibronectina tipo III. El plegamiento de inmunoglobulina se descubrió por primera vez en anticuerpos y está formado por cadenas β antiparalelas organizadas en un sándwich β que contiene 100-120 aminoácidos y generalmente estabilizado por un enlace disulfuro entre hojas. Se han definido tres tipos o conjuntos de dominios de inmunoglobulina, basados en el número y disposición de las hojas: β , así, tenemos el dominio de tipo variable del conjunto V, los dominios de tipo constante del conjunto C1 y C2, y el Dominio I que combina características de los dominios V y C. Todas las Siglec, contienen el dominio V, en posición N-terminal, donde se encuentra el sitio de reconocimiento al ácido siálico, seguido de un número variable de dominios C2 (26).

Las Siglecs se pueden dividir en dos subgrupos basados en la similitud de sus secuencias y

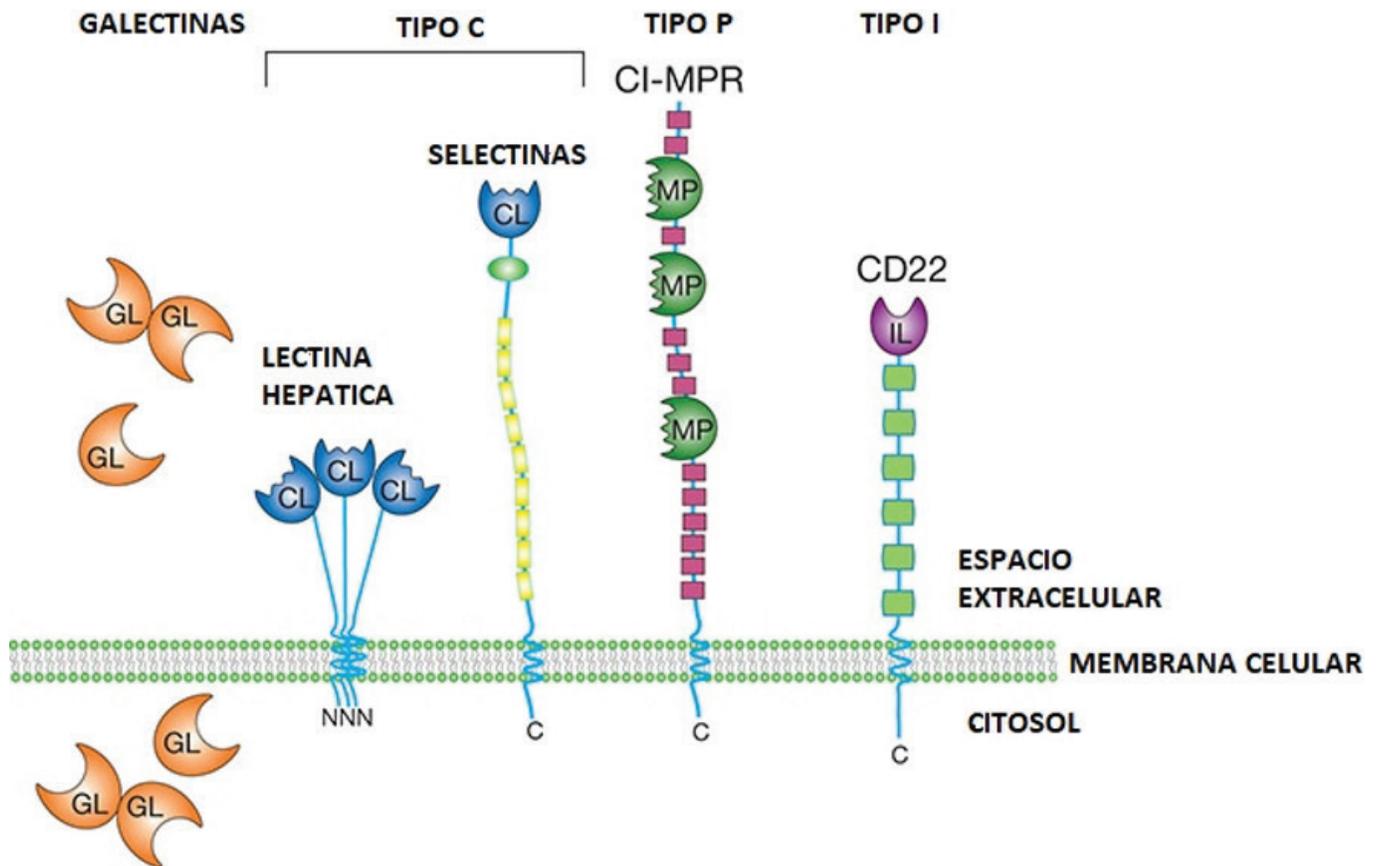


Figura 5. Estructuras representativas de cuatro familias de lectinas animales comunes. Los siguientes son los dominios de unión a carbohidratos (CRD) definidos que se muestran: (CL) lectina de tipo C; (GL) galectina; (CIMP) lectina de manosa 6 fosfato independiente de catión tipo P; (IL) Lectina de tipo I. Otros dominios que se pueden incluir en la estructura de las lectinas son: dominios similares a EGF; dominios del conjunto de inmunoglobulina C2; dominios transmembrana. Modificado de referencia 4

en su conservación entre diferentes especies de mamíferos. El primer grupo comprende la sialo adhesina (Sn) o Siglec-1, CD22 o Siglec-2, la glicoproteína asociada a mielina (MA) o Siglec-4 y Siglec-15 para los cuales hay ortólogos bien definidos en todas las especies de mamíferos examinados y que comparten solo alrededor de 25-30 % de identidad de secuencia entre sí (23-26). El segundo grupo comprende los CD33rSiglecs, que comparten aproximadamente un 50-80% de similitud de secuencia pero parecen evolucionar rápidamente y experimentan una combinación aleatoria de exones que codifican el dominio Inmunoglobulina, lo que dificulta la definición de ortólogos incluso entre roedores y primates (23-26, 27).

Galectinas

Es una familia de proteínas extremadamente conservadas a través de la evolución; que participan

en diversos eventos biológicos, como inflamación, respuesta inmune, migración celular y señalización. También están relacionados con enfermedades como la fibrosis, el cáncer y las enfermedades cardíacas.

Las galectinas reconocen estructuras β -galactosídicas a través de un dominio de 130 aminoácidos filogenéticamente conservado desde invertebrados inferiores a mamíferos, a través de su dominio de reconocimiento de carbohidratos, con el cual reconocen β -galactósidos (28).

Las galectinas se clasifican en tres grupos según su estructura: Galectinas tipo prototipo, las cuales solo contienen un sitio de reconocimiento a carbohidratos y que incluye a las galectinas -1, -2, -5, -7, -10, -11, -13, -14 y -15, estas galectinas se pueden asociar formando dímeros, lo que facilita la formación de redes establecidas con los glicoconjugados a los que se unen. Galectinas tipo Quimera, a este tipo de galectina corresponde la galectina-3, la cual tiene un sitio de reconocimiento

a carbohidrato, además una región de segmentos repetidos, los cuales contienen los aminoácidos prolina y glicina, y las galectinas que presentan repeticiones en tándem, las cuales contienen dos sitios de reconocimiento a carbohidratos, unidos por un segmento peptídico de 70 aminoácidos al igual que el resto de las galectinas, también forman redes estables con sus ligandos (28, 29).

Lectinas tipo P

Los MPR (receptores de manosa 6-fosfato) se descubrieron cuando se realizaron estudios sobre la mucopolisidosis II (MLII), un trastorno de almacenamiento lisosómico. Los fibroblastos de pacientes con ML II podían absorber las enzimas lisosómicas excretadas por las células normales, mientras que los fibroblastos de pacientes normales no podían absorber las enzimas lisosómicas. Hickman y Neufeld plantearon la hipótesis de que las enzimas lisosómicas tenían una marca de reconocimiento que permitía la captación y el transporte mediados por el receptor a los lisosomas. Estas marcas más tarde se conocieron como MPR (30).

El receptor de manosa CD-MPR dependiente de cationes y el receptor de manosa CI-MPR independiente de cationes, son los únicos dos miembros de la familia P-lectina. La función principal de las lectinas de tipo P en las células eucariotas consis-

te en administrar hidrolizados de ácido solubles recién sintetizados al lisosoma, uniéndose a los residuos de manosa 6-fosfato que se encuentran en los oligosacáridos unidos a N-glicanos presentes en los hidrolizados (30).

Aplicación de las lectinas en Biomedicina

Las lectinas han demostrado ser herramientas útiles en la investigación biomédica (31) (Fig. 6) y (Tabla 2).

Microarreglos de lectinas

La técnica de microarreglos de lectinas se desarrolló en 2005, que ha ganado popularidad para el análisis de glicanos, debido a que es un método sencillo y específico (32, 33) empleando esta técnica se han obtenido perfiles glicoproteicos en cáncer de pulmón (34, 35), cáncer gástrico (36), cáncer de mama (37), esta técnica se ha empleado en el descubrimiento de posibles marcadores en enfermedades inflamatorias, como la detección de la proteína relacionada a la haptoglobina como un marcador para distinguir entre la neumonía bacteriana de la no bacteriana en niños (38) y el desarrollo de un biomarcador glicosilado en suero de pacientes con fibrosis hepática para el diagnóstico de hepatitis/cirrosis (39).



Figura 6. Aplicación de las lectinas en biomedicina.

TABLA 2
Usos de las lectinas como herramientas en distintas áreas biomédicas

DISCIPLINA	USO
Bioquímica	Caracterización estructural y funcional de los glicoconjugados presentes en las superficies celulares y sus cambios en estados patológicos. Fraccionamiento de poblaciones celulares. Modulación de la proliferación y activación celular.
Inmunología	Inducción de la proliferación de linfocitos. Estimulación para la producción de citocinas. Caracterización y separación de poblaciones linfocitarias
Medicina	Detección de enfermedades relacionadas con alteraciones en la síntesis de carbohidratos. Tipificación de grupos sanguíneos. Marcadores celulares para el diagnóstico de infecciones (virus, bacterias, hongos, parásitos).

Cromatografía de afinidad usando lectinas

La cromatografía de afinidad de lectina (LAC), es una técnica que emplea lectinas inmovilizadas, se usa comúnmente para aislar y separar glicoproteínas, glicolípidos y polisacáridos, aprovechando que la unión con los carbohidratos es reversible; por ejemplo el empleo de la lectina de *Canavalia ensiformis* (Con A) y *Triticum vulgare* (WGA) para la detección de fosfatasa alcalina y gamma-glutamyl transferasa para marcar poblaciones de prostasomas seminales de hombres normozoospermicos y oligozoospermicos (40), las lectinas de *Canavalia ensiformis* (Con A) y *Triticum vulgare* (WGA), identifican poblaciones de células que expresan galectina-3 en células de cáncer nasofaríngeo, con potencial metastásico (41).

Histoquímica con lectinas

La histoquímica con lectinas, es una técnica que aprovecha la especificidad de las lectinas hacia los carbohidratos, en esta técnica las lectinas son marcadas con biotina o con marcadores fluorescentes y se emplean para obtener perfiles de glicosilación entre células normales y células tumorales, esta técnica se puede emplear para obtener perfiles de glicosilación en tejidos humanos o de animales, permitiendo hacer la comparación entre tejidos con alguna alteración metabólica o patológica y tejido sin alteración empleando microscopía óptica o fluorescente (42); la histoquímica se emplea para diferenciar el grado de unión de la galectina-3, el sitio de reconocimiento de la galectina-3, así como homodímeros y heterodímeros de la galectina-3 en

muestras de tejido de epidídimo y yeyuno murino (43). Las lectinas de *Amaranthus leucocarpus*, *Arachis hypogaea* se emplearon para evaluar la expresión del antígeno Thomsen-Friedenreich (TF) en muestras de fibroadenomas (44).

Caracterización de poblaciones

Las lectinas también han sido empleadas en la separación de poblaciones celulares o identificar perfiles de glicosilación en las membranas celulares, por ejemplo: El empleo de lectinas *Canavalia ensiformis* (Con A), *Dolichos biflorus* (DBA), *Triticum vulgare* (WGA), *Glycine max* (SBA), *Arachis hypogaea* (PNA), *Ulex europaeus* (UEA) y *Ricinus communis* (RCA), para la identificación de *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus* (45). El empleo de microarreglos y citometría con lectinas, ha sido utilizado para el análisis de glicosilación en la superficie del espermatozoide (46). El empleo de microarreglos, histoquímica y citometría con lectinas permitió establecer el patrón de glicosilación de la superficie de células madre mesenquimales derivadas de la médula ósea canina, equina y ovina (47).

La lectina de *Amaranthus leucocarpus*, tiene una especificidad hacia la N-acetil galactosamina (GalNAc) reconoce poblaciones linfocitos CD4+ del timo murino, mientras que la lectina *Arachis hypogaea* posee especificidad a la galactosa (Gal), reconoce poblaciones celulares inmaduras en el timo murino, estas células no expresan ningún fenotipo y serán eliminadas por el proceso de muerte celular programada (apoptosis) (48), igualmente la de *Amaranthus leucocarpus*, se ha empleado para diferenciar la displasia cervical (49)

Ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas usando lectinas

Las lectinas se han utilizado en combinación con anticuerpos monoclonales o en lugar de anticuerpos monoclonales en el desarrollo de ensayos de lectina ligada a enzimas (ELLA) (50). La lectina de *Arachis hypogaea* se ha utilizado para la medición de los títulos de anticuerpos de inhibición de la neuraminidasa del virus de la influenza (51). Las lectinas del *Sambucus nigra* y *Arachis hypogaea* para medir la capacidad inhibitoria de moléculas pequeñas en la actividad enzimática de neuraminidasa (52). La lectina de *Sambucus nigra* se ha utilizado para analizar la sialilación de la transferrina en suero (53). Esta técnica, se ha empleado para la detección de anticuerpos en contra de la glicoproteína E1E2, presente en la envoltura del virus de la hepatitis (54), igualmente con esta técnica se ha podido detectar glicofomas específicas de transferrina sialilada en posición α 2-6 y en el antígeno carcinoembrionario (55).

Lectinas como agentes mitogénicos, anticancerígenos, antifúngicos, antivirales y antibacterianos

La actividad mitogénica de las lectinas se ha evaluado, así por ejemplo: La lectina de *Leucaena leucocephala*, tiene actividad mitogénica en linfocitos humanos (56), la lectina de *Fusarium sambucinum* tiene actividad mitogénica hacia esplenocitos murinos (57), la lectina de *Penicillium griseoroseum*, presenta actividad mitogénica hacia esplenocitos murinos (58).

Extractos de lectinas se han sido evaluados para determinar su actividad anticancerígena y su potencial uso terapéutico. La lectina de *Viscum album*, expresada en *Nicotiana benthamiana*, inhibe el crecimiento de las líneas celulares H460 y A549, derivadas de cáncer de pulmón (59).

La lectina de *Kappaphycus striatus*, presenta actividad anticarcinogénica de manera dosis dependiente en células HT29, HeLa t MCF-7 (60). La actividad antifúngica, antiviral y antibacteriana ha sido evaluada en algunas lectinas, así la lectina de *Griffithsia sp*, se modificó para mejorar su estabilidad, conservando su actividad antiviral y logrando inhibir el crecimiento de *Candida albicans* y especies de importancia clínica *Candida glabrata*, *Candida krusei*, y *Candida parapsilosis* (61). La lectina de *Scytonema varium*, tiene actividad antiviral en contra del virus de inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1), ébola y el virus de la hepatitis C, así mismo, presenta actividad antifúngica en contra de *Cryptococcus neoformans* y *Cryptococcus gattii* (62). La lectina de *Bothrops leucurus*, tiene efecto antibacterial en contra de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis* y *Bacillus subtilis* (63). La lectina de *Punica granatum*, presenta efecto antibacterial en contra de *Escherichia coli* productora de β -lactamasa (64).

Perspectivas

Mucho se ha avanzado en cuanto a la caracterización de las lectinas y en el conocimiento a nivel molecular de las propiedades de éstas en diversos fenómenos celulares y su posible utilización en el diagnóstico, la prevención y tratamiento de diversas enfermedades, como por ejemplo: el cáncer; sin embargo, es importante ampliar el estudio de las propiedades y los efectos que las lectinas tienen sobre el estado fisiológico y patológico del ser humano a través de mayores estudios *in vivo* y el inicio de su estudio en ensayos clínicos controlados. Lo anterior permitirá avanzar en el conocimiento de los efectos específicos de las lectinas sobre las células, así como los mecanismos moleculares a través de los cuales se llevan a cabo estos efectos. 

REFERENCIAS

1. Sharon N, Lis H. Lectins—proteins with a sweet tooth: functions in cell recognition, Essays Biochem.1995; 30: 59–75.
2. Sharon N, Lis H. History of lectins: from hemagglutinins to biological recognition molecules, Glycobiology. 2004; 14:53-620.
3. Rudiger H, Rouge P. Structure and Function of plant Lectin, Carbohydr Eur.1998; 23: 16-22.
4. Taylor M, Drickamer K, Schnaar R, Etzler M E, Varki A. Chapter 28 Discovery and Classification of Glycan-Binding Proteins. En: Varki A, Cummings RD, Esko JD, et al., editors. Essentials of Glycobiology [Internet]. 3rd edition. Cold Spring Harbor (NY): Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2015-2017. Chapter 28 Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310274/>

5. Hernández Cruz P, Pérez Campos E, Martínez Martínez L, Ortiz B, Martínez G. Las lectinas vegetales como modelo de estudio de las interacciones proteína-carbohidrato, REB. 2005; 24 (1): 21-27
6. Mikami B, Degano M, Hebre EJ y Sacchetini JC. A crystal structure of soybean α -amylase reacted with α -maltose and maltal: Active site components and their apparent roles in catalysis, Biochemistry.1994; 33: 7779-7787.
7. Cygler M, Rose DR, Bundle DR. Recognition of a cell-surface oligosaccharide of pathogenic Salmonella by an antibody Fab Fragment, Science. 1991; 253: 442-445
8. Rini M J. Lectin structure, Annu. Rev. Biomol. Struc.1995; 24: 551-577.
9. Gallager J T. Carbohydrate binding properties of lectins: a possible approach to lectin nomenclature and classification, Biosci. Rep.1984; 4: 621-632.
10. Lagarda Díaz I, Guzmán-Partida A M, Vázquez Moreno L. Legume Lectins: Proteins with Diverse Applications, Int J Mol Sci. 2017; 18 (6):1242.
11. Sharon N, Lis H. Legume lectins--a large family of homologous proteins, FASEB J. 1990; 14: 3198-208.
12. Sharma V, Surolia A. Analyses of carbohydrate recognition by legume lectins: size of the combining site loops and their primary specificity, J Mol Biol.1997; 267 (2):433-45
13. Loris R, Hamelryck T, Bouckaert J , Wyns L. Legume lectin structure, Biochim Biophys Acta.1998; 1383(1):9-36
14. Tsaneva M, Van Damme E J M.130 years of Plant Lectin Research, Glycoconj J. 2020; 37(5):533-551.
15. Van Damme EJ, Peumans W J, Barre A, Rouge P.A composite of several distinct families of structurally and evolutionary related proteins with diverse biological roles, Plant Lectins. 1998; 17:575-692.
16. Andersen N H, Cao B, Rodríguez Romero A, Arreguin B. (1993). Hevein: NMR assignment and assessment of solution-state folding for the agglutinin-toxin motif, Biochemistry. 1993; 32:1407-22.
17. Itakura Y, Nakamura Tsuruta S, Kominami J, Tateno H ,Hirabayashi J. Sugar-Binding Profiles of Chitin-Binding Lectins from the Hevein Family: A Comprehensive Study, Int J Mol Sci. 2017;18(6):1160
18. Sujana R, Sharan B, Gowda, Desh D, Singh, Nagasuma R ,Chandra A. (2004), Database analysis of jacalin-like lectins: sequence-structure-function relationships, Glycobiology.2004; 14 (12): 1247-1263.
19. Wu J H, Singh T, Herp A, Wu A M. Carbohydrate recognition factors of the lectin domains present in the *Ricinus communis* toxic protein (ricin), Biochimie.2006; 88(2):201-17
20. Remy L. Principles of structures of animal and plant lectins, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects.2002; 1572:198-208.
21. Borah S, Vasudevan D ,Swain R K. (2019) C-type lectin family XIV members and angiogenesis, Oncol Lett. 2019; 18(4):3954-3962
21. Drickamer K. Evolution of Ca²⁺-dependent animal lectins, Prog: Nucleic Acid Res. Mol. Biol. 1993; 45: 207-232
22. Powell L D, Varki A. I-type lectins, J Biol Chem.1995; 270: 14243-14246.
23. Crocker P R, Varki A. (2001). Siglecs, sialic acids and innate immunity, Trends Immunol 22: 337-342.
24. Varki A, Angata T. Siglecs—The major subfamily of I-type lectins. Glycobiology.2006; 16: 1R-27R.
25. Crocker P R, Paulson J C, Varki A. Siglecs and their roles in the immune system, Nat Rev Immunol.2007;(4):255-66.
26. Takashi A E ,Brinkman V L. I-type lectins, Biochimica et Biophysica Acta (BBA)- General Subjects.2002; 1572: 294-316.
27. Takashi A, Yukako T, Kazunori N, Mitsuru N. Siglec-15: an immune system Siglec conserved throughout vertebrate evolution, Glycobiology.2007; 17: 838-846
28. Johannes L, Jacob R, Leffler H. Galectins at a glance,J Cell Sci. 2018; 131(9):jcs208884.
29. Gallegos I B. Cuevas B, Pérez Campos E, Coutiño R, Hernández Cruz, P. El Papel de la Galectina-3 en el desarrollo del cáncer de mama, REB. 2013; 32(1), 03-12.
30. Hans-Joachim G, Sabine Andre, Jiménez Barbero J, Romero A, Solis D. From Lectin Structure to Functional Glycomics: Principles of the Sugar Code, Trends in Biochemical Sciences.2011; 36(6): 298-313.
31. Mishra A, Behura A, Mawatwal S, Kumar A, Naik L, Mohanty S S, Manna D, Dokania P, Mishra A, Patra S K, Dhiman R. Structure-function and application of plant lectins in disease biology and immunity, Food Chem Toxicol.2019;134:110827.
32. Zheng T, Peelen D, Smith L M. Lectin arrays for profiling cell surface carbohydrate expression, J Am Chem Soc.2005; 127(28):9982-3.

33. Dang K, Zhang W, Jiang S, Lin X, Qian A. Application of Lectin Microarrays for Biomarker Discovery, *ChemistryOpen*.2020; 9(3):285-300.
34. Shi Y Q, He Q, Zhao Y J, Wang E H, Wu G P. Lectin microarrays differentiate carcinoma cells from reactive mesothelial cells in pleural effusions, *Cytotechnology*.2013; 65(3):355-62.
35. Liang Y, Han P, Wang T, Ren H, Gao L, Shi P, Zhang S, Yang A, Li Z, Chen M. Stage-associated differences in the serum N- and O-glycan profiles of patients with non-small cell lung cancer, *Clin Proteomics*.2019; 16:20.
36. Shu J, Yu H, Li X, Zhang D, Liu X, Du H, Zhang J, Yang Z, Xie H, Li Z. Salivary glycopatterns as potential biomarkers for diagnosis of gastric cancer, *Oncotarget*.2017; 8(22):35718-35727.
37. Yang J, Liu X, Shu J, Hou Y, Chen M, Yu H, Ma T, Du H, Zhang J, Qiao Y, He J, Niu L, Yang F, Li Z. Abnormal Galactosylated-Glycans recognized by *Bandeiraea Simplicifolia* Lectin I in saliva of patients with breast Cancer, *Glycoconj J*.2020; 37(3):373-394
38. Yang L, Yang Z, Cheng L, Cheng J, Cheng L, Sun Y, Li W, Song K, Huang W, Yin Y, Tao S, Zhang Q. Lectin Microarray Combined with Mass Spectrometry Identifies Haptoglobin-Related Protein (HPR) as a Potential Serologic Biomarker for Separating Nonbacterial Pneumonia from Bacterial Pneumonia in Childhood, *Proteomics Clin Appl*. 2018; 12(6):e1800030.
39. Narimatsu H. Development of M2BPGi: a novel fibrosis serum glyco-biomarker for chronic hepatitis/cirrhosis diagnostics, *Expert Rev Proteomics*. 2015; 12(6):683-93.
40. Janković T, Goč S, Mitić N, Danilović Luković J, Janković M. Membrane-associated gamma-glutamyl transferase and alkaline phosphatase in the context of concanavalin A- and wheat germ agglutinin-reactive glycans mark seminal prostatesome populations from normozoospermic and oligozoospermic men, *Ups J Med Sci*.2020; 125(1):10-18.
41. Aimjongjun S, Reamtong O, Janvilisri T. Lectin affinity chromatography and quantitative proteomic analysis reveal that galectin-3 is associated with metastasis in nasopharyngeal carcinoma, *Sci Rep*. 2020; 10(1):16462.
42. Kaltner H, García Caballero G, Ludwig A K, Manning J C, Gabius H J. From glycophenotyping by (plant) lectin histochemistry to defining functionality of glycans by pairing with endogenous lectins, *Histochem Cell Biol*. 2018; 149(6):547-568.
43. García Caballero G, Beckwith D, Shilova N V, Gabba A, Kutzner T J, Ludwig A K, Manning J C, Kaltner H, Sinowatz F, Cudic M, Bovin N V, Murphy P V, Gabius H J. Influence of protein (human galectin-3) design on aspects of lectin activity, *Histochem Cell Biol*.2020; 154(2):135-153.
44. Gallegos V B., Pérez Campos E, Aguilar S, Pérez Campos L, Solorzano C, Pérez Y, Zenteno E, Hernández P. Antigen TF and galectin-3 expression in breast carcinoma, *Journal of Biology and Nature*.2015; 2(2), 37-49
45. Hendrickson O D, Nikitushkin V D, Zherdev A V, Dzantiev B B. Lectin-based detection of *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus* by flow cytometry, *Arch Microbiol*. 2019; 201(3):313-324.
46. Sun Y, Cheng L, Gu Y, Xin A, Wu B, Zhou S, Guo S, Liu Y, Diao H, Shi H, Wang G, Tao S C. A Human Lectin Microarray for Sperm Surface Glycosylation Analysis, *Mol Cell Proteomics*.2016; 15(9):2839-51.
47. Desantis S, Accogli G, Crovace A, Francioso EG, Crovace A M. Surface glycan pattern of canine, equine, and ovine bone marrow-derived mesenchymal stem cells, *Cytometry A*. 2018; 93(1):73-81.
48. Tetaert D, Degand P, Gorocica P, Espinosa B, Zenteno E, Chávez R. Differential O-glycosylation in cortical and medullary thymocytes, *Biochim Biophys Acta*.2006; 1760(8):1235-40.
49. Santaella Verdejo A, Gallegos B, Pérez Campos E, Hernández P, Zenteno E. Use of *Amaranthus leucocarpus* lectin to differentiate cervical dysplasia (CIN), *Prep Biochem Biotechnol*.2007; 37(3):219-28.
50. Silsirivanit A. Glycosylation markers in cancer, *Adv Clin Chem*. 2019; 89:189-213.
51. Gao J, Couzens L, Eichelberger M C. Measuring Influenza Neuraminidase Inhibition Antibody Titers by Enzyme-linked Lectin Assay, *J Vis Exp*. 2016; 6 (115):54573
52. Hřasová Z, Pažitná L, Ondrejovič M, Katrlík J. Lectin-based assay for the determination of the inhibition activity of small molecule inhibitors of neuraminidases, *J Biotechnol*.2021; 10: 325:65-72.
53. Gornik O, Lauc G. Enzyme linked lectin assay (ELLA) for direct analysis of

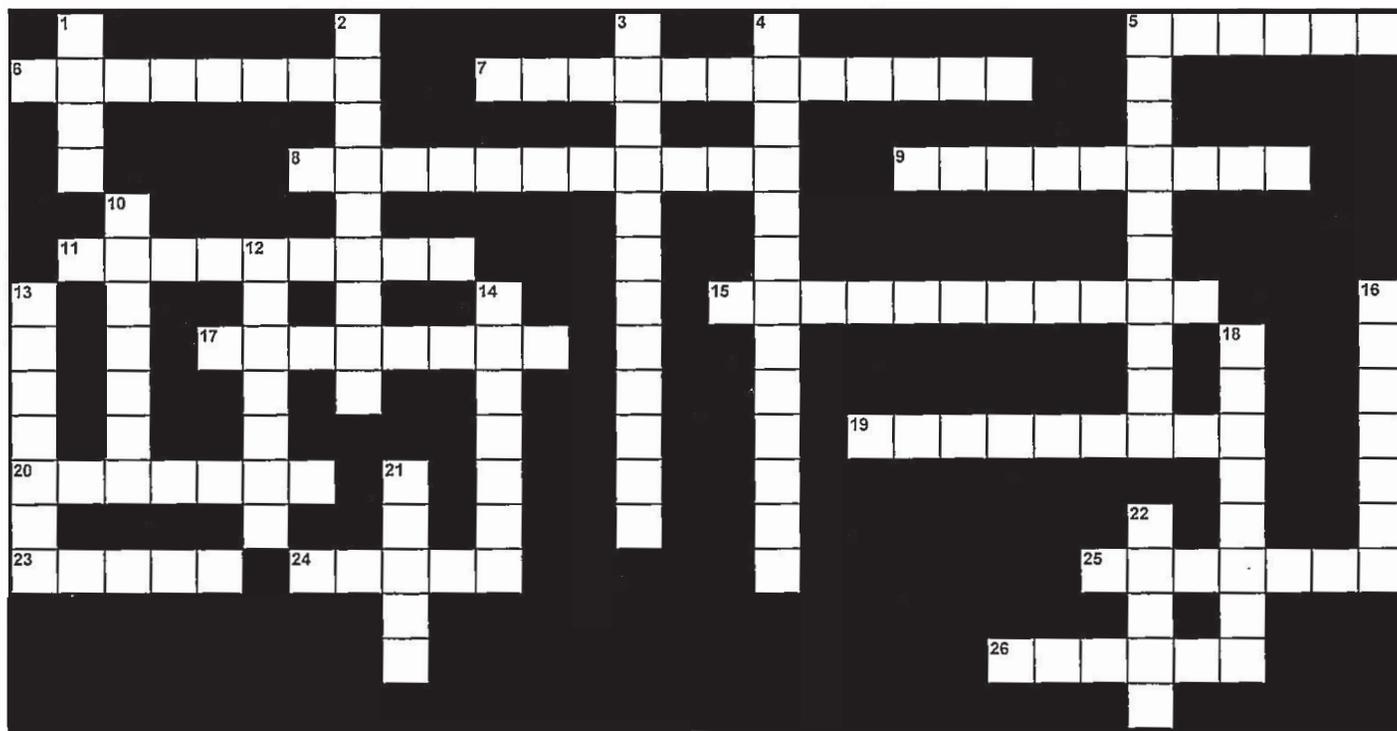
- transferrin sialylation in serum samples, *Clin Biochem.* 2007; 40(9-10):718-23.
54. Major M, Law M. Detection of Antibodies to HCV E1E2 by Lectin-Capture ELISA, *Methods Mol Biol.* 2019; 1911:421-432.
 55. Ito H, Hoshi K, Honda T, Hashimoto Y. Lectin-Based Assay for Glycoform-Specific Detection of α 2,6-sialylated Transferrin and Carcinoembryonic Antigen in Tissue and Body Fluid, *Molecules.* 2018; 23(6):1314.
 56. Madayi D, Surya P H, Elyas K K. A Glucose binding lectin from *Leucaena leucocephala* seeds and its mitogenic activity against human lymphocytes, *Int J Biol Macromol.* 2020; 163:431-441.
 57. Singh R S, Thakur S R, Kennedy J F. Purification and characterisation of a xylose-specific mitogenic lectin from *Fusarium sambucinum*, *Int J Biol Macromol.* 2020; 152:393-402.
 58. Singh R S, Walia A K. Purification of a potent mitogenic homodimeric *Penicillium griseoroseum* lectin and its characterisation, *J Basic Microbiol.* 2019; 59(12):1238-1247.
 59. Mazalovska M, Kouokam J C. Transiently Expressed Mistletoe Lectin II in *Nicotiana benthamiana* Demonstrates Anticancer Activity In Vitro, *Molecules.* 2020; 25(11):2562.
 60. Hung L D, Trinh P T H. Structure and anticancer activity of a new lectin from the cultivated red alga, *Kappaphycus striatus*, *J Nat Med.* 2021; 75(1):223-231.
 61. Nabeta H W, Kouokam J C, Lasnik A B, Fuqua J L, Palmer K E. Novel Antifungal Activity of Q-Griffithsin, a Broad-Spectrum Antiviral Lectin, *Microbiol Spectr.* 2021; 9(2):e0095721.
 62. Jones T H, McClelland E E, McFeeters H, McFeeters R L. Novel Antifungal Activity for the Lectin Scytovirin: Inhibition of *Cryptococcus neoformans* and *Cryptococcus gattii*, *Front Microbiol.* 2017; 8:755.
 63. Nunes E dos S, Aranda De Souza M A, Vaz A F, Santana G M, Gomes F S, Coelho LC, Paiva P M, Da Silva R M, Silva Lucca R A, Oliva M L, Guarnieri M C, Correia M T. Purification of a lectin with antibacterial activity from *Bothrops leucurus* snake venom, *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol.* 2011; 159(1):57-63.
 64. Da Silva P M, da Silva B R, de Oliveira Silva J N, de Moura M C, Soares T, Feitosa A P S, Brayner F A, Alves L C, Paiva P M G, Damborg P, Ingmer H, Napoleão T H. Punica granatum sarcotesta lectin (PgTeL) has antibacterial activity and synergistic effects with antibiotics against β -lactamase-producing *Escherichia coli*, *Int J Biol Macromol.* 2019; 135:931-939.
 65. Hernandez P, Perez E, Martinez L, Ortiz B, Martinez G. Las lectinas vegetales como modelo de estudio de las interacciones proteína-carbohidrato, *REB.* 2005; 24(1):21-27.

CRUCIBIOQ[®]

LOS IONES EN EL METABOLISMO

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@bq.unam.mx



HORIZONTALES

- 5** Es el mineral base del tejido óseo. Los iones de este elemento actúan como segundos mensajeros en las vías de transducción de señales, participan en la contracción muscular y son indispensable para la coagulación sanguínea.
- 6** Es uno de los productos de disociación del agua es H^+ y debido a que los protones como tal no existen en disolución, es la razón por lo que inmediatamente una molécula de agua lo recibe para dar lugar a este ion (H_3O^+).
- 7** El sodio es el ion que tiene una mayor concentración en el espacio _____ (145 meq/L), mientras que el potasio es el de mayor concentración en el interior de la célula (150 meq/L); estos cationes tienen la función de regular el contenido de agua, así como regular la presión osmótica en ambos compartimentos.
- 8** La alcalosis se presenta en los individuos cuando la sangre no puede abatir la concentración de este ion, debido a esto se produce un aumento del valor de pH sanguíneo.
- 9** Son agentes que colapsan los gradientes de iones a través de la membrana impidiendo su transporte adecuado, son venenos, un ejemplo es la valinomicina empleada en el laboratorio en infecciones microbianas, que se une a K^+ y debido a la hidrofobicidad generada, hay una disipación del gradiente iónico transmembranal, lo que ocasiona que haya muerte de las células microbianas.

- 11** El cadmio, plomo y calcio, son divalentes, tienen un radio atómico semejante, en algunas reacciones los dos primeros son capaces de mimetizar la acción del calcio en las funciones celulares reguladas por este ion; la _____ de estos metales pesados se expresa también en su interacción con los grupos sulfhidrilo de las proteínas que los requieren para su adecuado funcionamiento.
- 15** El ion calcio es liberado por el retículo sarcoplásmico ante un impulso nervioso, estimula la _____ muscular cuando se une a la troponina, lo que induce que la miosina y la actina se unan.
- 17** Cation muy importante en el metabolismo celular, es indispensable para la funcionalidad de la proteína sintetizadora de ATP, dentro de sus muchas funciones los nucleósidos di y trifosfato de purina y pirimidina forman complejos con este ion.
- 19** La ecuación de _____-Hasselbach es la que integra el pH, el pKa y la relación de las concentraciones de las entidades aceptoras (A⁻) y dadoras (HA) de protones en una solución.
- 20** Es el principal anión del plasma sanguíneo y del líquido extracelular, en ambos, el catión participante es el Na⁺, mientras que en el líquido intracelular los principales iones participantes son el HPO₄²⁻ y K⁺.
- 23** Ion que es indispensable para el cotransporte de la glucosa desde la luz intestinal a través de la membrana plasmática de la célula epitelial, mediante el transportador SGLT1
- 24** Ion metálico indispensable en muy bajas cantidades cuando tiene un estado de oxidación trivalente, que puede intervenir en el tratamiento del síndrome metabólico, debido a que se tiene identificado que su deficiencia provoca resistencia a la insulina. Cuando su estado de oxidación es hexavalente, es un tóxico derivado de la contaminación industrial.
- 25** En la membrana plasmática de las células animales hay una ATPasa dependiente de dos iones, se ocupa de mantener las concentraciones de sodio y de _____, por cada molécula de ATP que se convierte en ADP y Pi, hay salida de 3 Na⁺ y entrada de 2 iones del otro.
- 26** Es el oligoelemento más importante en el cuerpo humano, aproximadamente el 75% se encuentra presente en la hemoglobina y mioglobina, forma parte de los centros _____-azufre que son cofactores de la cadena de transporte de electrones, de la fotosíntesis y de otras cadenas redox.

VERTICALES

- 1** Componente de un gran número de proteínas (metaloproteínas) que intervienen en procesos catalíticos con un papel estructural caracterizado por los dedos de _____ que son bucles peptídicos constituidos por residuos de cisteína e histidina coordinados por el metal, los que se organizan en una serie repetida en tándem; su deficiencia en niños se expresa como retraso en el crecimiento y lesiones cutáneas.
- 2** Ion metálico que participa en enzimas donde se realizan reacciones de transferencia de átomos de oxígeno, es un cofactor de la xantina oxidasa encargada de hidroxilar a la hipoxantina, para dar lugar a la xantina y esta a su vez formar ácido úrico; la enzima tiene el átomo del metal en coordinación con el oxígeno el cual es transferido del metal a la xantina; la reformación del centro activo ocurre por la donación del átomo de oxígeno proveniente de una molécula de agua.
- 3** Es la proteína que en el plasma transporta al ion férrico (Fe³⁺), en los tejidos se une a receptores celulares específicos, posteriormente se deposita en la ferritina y hemosiderina para proteger de los efectos tóxicos del mismo.
- 4** Conjunto de proteínas que como grupo prostético tienen al hemo con la capacidad de oxido-reducción (Fe²⁺-Fe³⁺), como ejemplos están la hemoglobina, la mioglobina y los citocromos.
- 5** Proteínas con el grupo hemo que son transportadoras electrónicas en los procesos de la respiración, la fotosíntesis y en las reacciones de oxido reducción.
- 10** Forma parte de compuestos orgánicos relacionados con la elevación del nivel ener-

- gético en las vías metabólicas, por ejemplo, elevando el nivel de energía de la glucosa para iniciar su degradación, está relacionado con moléculas implicadas en la transducción de energía necesaria para los procesos celulares, en otras reacciones participa formando un ácido inorgánico.
- 12** Junto con el monóxido de carbono (CO) y la azida (N_3^-) es un inhibidor de la citocromo oxidasa, ya que éste, se combina con el fierro hemínico oxidado de los citocromos a y a₃ y con ello evita su reducción.
- 13** Estos canales están formados por una proteína integral de las membranas que permiten el paso controlado de un ion en particular.
- 14** Tanto el NAD^+ como el $NADP^+$ son coenzimas de las deshidrogenasas y su función la realizan mediante una reducción reversible en el anillo de la nicotinamida; cuando una molécula de sustrato se oxida al ceder dos átomos de hidrógenos, la forma oxidada de la coenzima acepta un _____ (un protón y dos electrones), así la coenzima queda reducida.
- 16** Su participación en el metabolismo es cuando el RNAt específico es acetilado con serina, posteriormente el OH de la serina se intercambia por SH dando lugar a la cisteína y finalmente se forma el X-cisteinil-RNAt; en las proteínas en las que interviene contribuye en la defensa contra el estrés oxidativo, en la formación de la hormona tiroidea y mantiene el estado redox celular, entre otras funciones.
- 18** Las ATPasas encargadas del transporte activo de cationes impulsados por ATP, se fosforilan reversiblemente en el residuo de Asp, generando un cambio de conformación, el _____ es un análogo del fosfato e impide que el proceso se realice.
- 21** Cation divalente que compite por los sistemas de transporte del calcio, en el eritrocito se une a las proteínas de la membrana y se deposita en núcleo, mitocondria o lisosomas, genera radicales libres dañando a los lípidos de la membrana, en el hueso se puede depositar en grandes cantidades, altera la vía de síntesis del grupo hemo, de los mecanismos de reparación del DNA y de la síntesis de ATP.
- 22** Cofactor de la citocromo oxidasa y cuando su concentración se encuentra baja en la sangre, se debe a una deficiencia de la ceruloplasmina lo que ocasiona que el ion se acumule en cerebro, riñón e hígado, en donde con una biopsia, se diagnostica la enfermedad de Wilson.

DR. RAUL N. ONDARZA VIDAURRETA. 1928-2022. *IN MEMORIAM*

Pocos científicos han contribuido tanto y en forma tan diversa al desarrollo de la Ciencia en México como el Dr. Raúl Ondarza. Investigador, Maestro, Divulgador y Promotor de iniciativas trascendentales por las que, por motivos que no tengo claros, no recibió el reconocimiento que merecía.

Nació en Tampico en el año de 1928 pero a los doce años su padre lo envió a vivir con su tía para que pudiera estudiar en la Ciudad de México. Estudió Biología en La Facultad de Ciencias de la Universidad Nacional Autónoma de México graduándose en 1951. Siendo aún estudiante fue invitado a trabajar en el Instituto de Biología de la UNAM, ubicado por aquel entonces, en la Casa del Lago en Chapultepec en donde logró sus primeras publicaciones con el Dr. Juan Roca. Entre 1953 y 1954 realizó estudios en la Universidad de Glasgow y entre 1959 y 1960 en la Universidad de Nueva York. Finalmente, obtuvo el título de Doctor en la Facultad de Ciencias de la UNAM en 1963.

Desde 1958 fue Profesor de Tiempo Completo en la Facultad de Medicina en donde se integró al grupo que bajo el liderazgo del Dr. José Laguna conformó el Departamento de Bioquímica en Ciudad Universitaria. Allí inició la que fue su principal línea de investigación, el estudio de las enzimas disulfuro reductasas de dipéptidos de glutatión la que sería la base de estudios sobre el metabolismo de microorganismos patógenos humanos, a la luz de la que formó un importante número de jóvenes científicos que se convertirían en investigadores en los laboratorios de nuevos institutos que se crearon en el país durante las últimas décadas del siglo XX.

Como profesor y maestro, interesaba y estimulaba a sus alumnos a seguir el camino de la investigación en las áreas de la fisiología, la bioquímica y la biología molecular con una gran visión hacia el futuro.

Siempre fue un activo promotor de la ciencia en México, participando en la creación de organizaciones que son hoy pilares de la actividad científica del país; organizando reuniones de difusión sobre temas de frontera. En 1962

organizó una serie de pláticas auspiciadas por la Academia de la Investigación Científica A.C. sobre los avances de diversas áreas de la biología que fueron impartidas por algunos de los científicos más destacados en México. Todas ellas se convirtieron en capítulos de un brevario del Fondo de Cultura Económica (Introducción a la Biología Moderna) que tuvo un gran impacto ya que durante muchos años fue el único libro en idioma castellano del que disponíamos los estudiantes en México, sobre estos temas de frontera.

Fue, junto con otros trece distinguidos científicos, miembro fundador de la Sociedad Mexicana de Bioquímica y su presidente en el año de 1967. Fue también miembro fundador y presidente de la Academia Mexicana de Ciencias.

En la organización de reuniones científicas, sobresalen aquellas que trataron sobre temas de avanzada en México: el primer simposio sobre el origen de la vida y el simposio sobre trasplante y movilización de genes, a las que invitó a algunos de los científicos más destacados en el mundo sobre esos tópicos como a Carl Sagan.

En 1966 creó la primera cátedra sobre biología molecular en México, en la Carrera de Biología que se cursaba en la Facultad de Ciencias. Materia optativa cuyo nombre causaba terror entre los estudiantes, la mayoría de los cuales la evitaban y se refugiaban en la zoología y la botánica pero que para los que la cursamos fue una revelación sobre el futuro de la investigación y la posibilidad de entender las bases de los procesos biológicos fundamentales como la herencia o el origen y la evolución de la vida. En 1992 creó la cátedra de epigenética en la Facultad de Medicina, un tema prácticamente desconocido en esas fechas pero que es la base de los modelos genéticos en la actualidad.

El proceso de cambio de gobierno en el año de 1969 produjo un cambio importante en su actividad de los siguientes años con la creación del CONACYT y la descentralización de la investigación en el país.

Fui testigo, mientras trabajaba en mi tesis de licenciatura en el laboratorio del Departamento de Bioquímica, del desarrollo de las ideas que el Dr. Ondarza con creciente excitación, iba planteando como base de una política para reorganizar y financiar la investigación científica en el país y su optimismo de poder transmitir las al entonces candidato a la Presidencia Lic. Luis Echeverría Álvarez a quien esperaba tener acceso por medio de uno de los hermanos. El Dr. Ondarza le escribió al Lic. Echeverría y logró que este aceptara reunirse con la comunidad científica. Las gestiones culminaron con un desayuno en casa del Dr. Ondarza al que fue invitada la crema y nata de los científicos del país, quienes presentaron su visión y solicitaron el apoyo del futuro presidente para desarrollar la ciencia en México. El candidato les pidió un proyecto y el resultado final fue la creación del CONACYT en diciembre de 1970.

Aunque Ondarza no fue director del CONACYT, como muchos creían iba a ser el caso, ocupó el puesto de la Coordinación de Comités Científicos, desde el cual influyó de manera importante en el desarrollo del Consejo, en la creación de becas, en el financiamiento de proyectos y de particular relevancia en la descentralización de la investigación a través de la creación de Centros de investigación en diversos Estados.

El Dr. Ondarza participó directamente en el establecimiento de los centros en las regiones más distantes del país: El Centro de Investigación Científica y de Educación Superior de Ensenada (CICESE) en Ensenada, Baja California; El Centro de Investigaciones Biológicas (CIB, hoy CIBNOR) en La Paz, BCS; El Centro de Química Aplicada (CIQA) en Saltillo; El Centro de Investigaciones Ecológicas del Sureste (CIES, hoy ECOSUR) en San Cristóbal de las Casas, Chiapas y El Centro de Investigación Científica de Yucatán (CICY) en Mérida, Yucatán. La cantidad y magnitud de los problemas que representaron estas iniciativas a lo largo de muchos años son desconocidas por la mayoría de la gente, pero se requirió de mucha visión, paciencia y diplomacia durante las largas negociaciones con políticos, administradores y científicos. La labor de los pequeños grupos de académicos, que durante los primeros años sufrieron un aislamiento académico, limitaciones de infraestructura e inclusive rechazos de las comunidades locales, puede ser calificada

de heroica, pero no hubiera sido posible sin la supervisión y apoyo continuo del Dr. Ondarza.

Después del CONACYT vino un nuevo periodo académico-administrativo durante el cual fue director del CIES (1983-1989) y del Centro de Enfermedades Infecciosas (CISEI) en Cuernavaca Morelos (1990-1993). Escribió varios libros de texto y de difusión sobre temas que han resultado ser de gran relevancia: Ecología y el Impacto del Hombre sobre la Tierra, Bioquímica Médica, Virus y Enfermedades, Biotecnología y Biología molecular. Entre estos destaca La Biología Moderna (1ª edición 1968) que ha tenido 12 reediciones.

La investigación que había iniciado años antes sobre las disulfuro reductasas se convirtió en la base de estudios aplicados para el diseño de medicamentos específicos contra *Entamoeba histolytica* y otras amibas patógenas de importancia médica. De particular interés es el hecho de que el disulfuro mixto de glutatión y la Coenzima A que descubrió en el hígado de ratas en los años 60s, parece ser un compuesto clave para la regulación de la hipertensión en humanos.

Publicó más de 10 capítulos en diversas obras, 18 artículos de revisión, 38 artículos de divulgación y 52 artículos científicos. Formó a más de 20 estudiantes de licenciatura, maestría y doctorado y, entre los reconocimientos a los cuales se hizo acreedor se encuentran: el Premio Carnot de la ANMM, el Premio Nacional de la Industria Químico Farmacéutica en 1971, el Doctorado *Honoris causa* por la Universidad de Paris XIII en 1984.

Era un individuo apuesto, elegante y culto, su personalidad proyectaba una gran confianza en sí mismo. Su trato amable y educado, complementado por una facilidad de palabra y su sentido del humor le permitieron tratar exitosamente con la gama tan amplia de personas con las que lo puso en contacto su actividad profesional. Podemos decir que fue un hombre exitoso en prácticamente todo lo que emprendió y deja un legado importante de logros como aquí les he relatado.

Fue un privilegio para mí el haber sido primero su alumno, luego su colega, pero sobre todo su amigo.

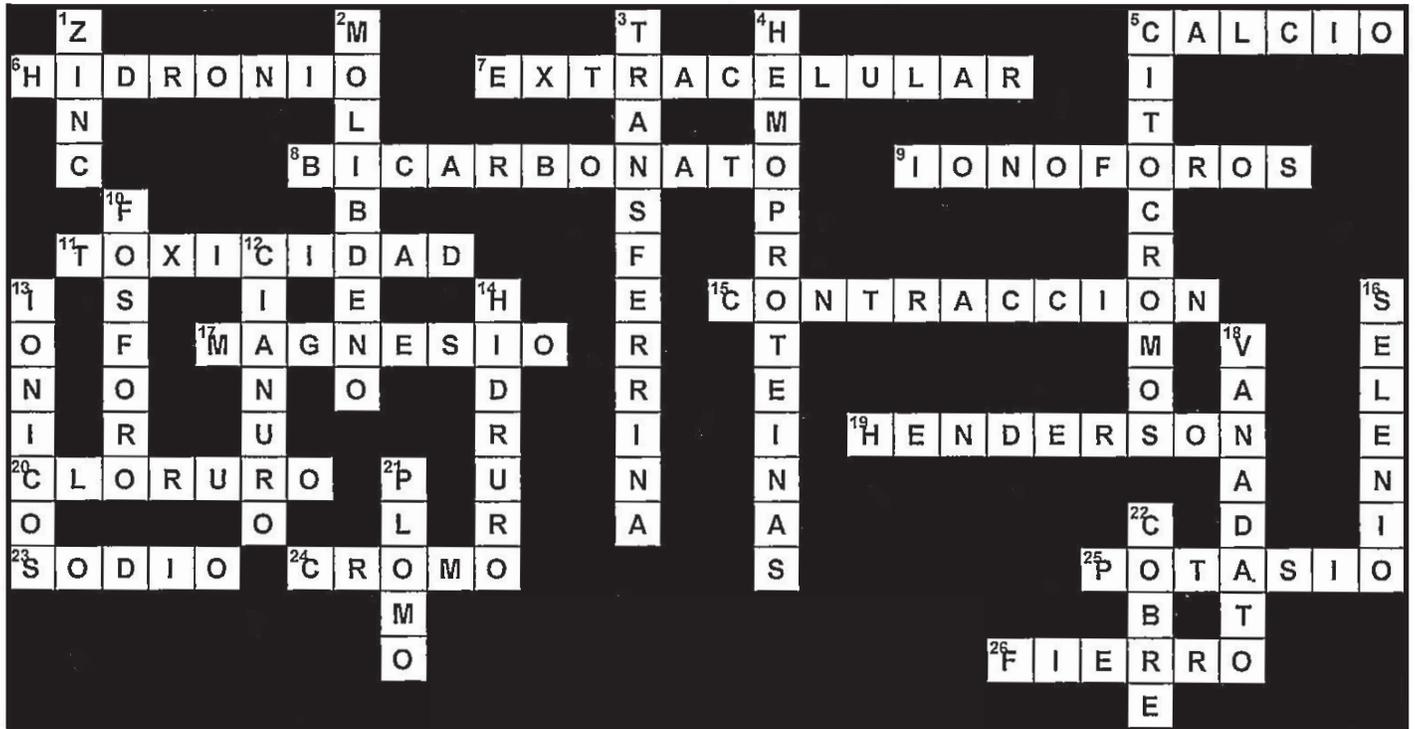
Dr. Manuel L. Robert
Centro de Investigación Científica de Yucatán
Correo E: manrob2006@gmail.com

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®]

LOS IONES EN EL METABOLISMO

Yolanda Saldaña Balmori

Correo E: balmori@bq.unam.mx



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

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

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

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

1) Portada. En el primer párrafo incluir el título, el cual debe de ser claro, simple, atractivo y evitar las abreviaturas o en su caso, definir las al inicio del texto. En el siguiente párrafo se anotarán los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. La afiliación de los autores se escribirá en el siguiente párrafo, indicando departamento, institución, ciudad, estado y país y la dirección de correo electrónico del autor responsable. La afiliación de los autores se indicará con números entre paréntesis. Se proporcionará un título breve con un máximo de 60 caracteres.

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

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

4) Texto. El artículo deberá ser escrito en el procesador de textos "Word", con una extensión máxima recomendada de 15 cuartillas a doble espacio, en "Times New Roman 12" como fuente de la letra, sin formato de texto, tabuladores o pies de página. Las figuras y tablas se presentarán separadas del texto.

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

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

6) Figuras y Tablas. Las figuras se pueden presentar en formato "jpg" o integradas en un archivo de "Power Point" o del mismo "Word" separadas del texto del artículo. Las figuras pueden presentarse en colores, con fondo y sombreado. Las tablas deben de estar en "Word" sin formatos especiales y separadas del texto del artículo. Las figuras y las tablas se deberán numerar con arábigos. Las leyendas y los pies de figuras se deberán presentar en una hoja aparte. Se deberá considerar que las figuras y las tablas se reducirán a la mitad o a un cuarto de las dimensiones de una hoja tamaño carta; las letras y números más pequeños no deben ser menores de dos milímetros después de la reducción. En caso de emplear figuras previamente publicadas, deberá darse el crédito correspondiente y en su caso

obtener el permiso para su publicación. Las figuras dentro del texto deberán mencionarse con minúsculas, la palabra entera y sin paréntesis; cuando se haga referencia a ellas deberá citarse con la abreviatura, la primera letra mayúscula y entre paréntesis (Fig. 2). Las tablas siempre llevarán la primera letra a mayúscula y entre paréntesis (Tabla 2).

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

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

- 1) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de una manera explícita.
- 2) Se aceptará un máximo de 10 referencias que se citarán entre paréntesis en el texto, como se indica en el inciso I-5. Se podrán incluir figuras o tablas, con las características que se indican en el inciso I-6.

Los manuscritos que no cumplan con las especificaciones de la Revista no serán aceptados de primera instancia para su revisión.

Los manuscritos serán evaluados por lo menos por tres revisores seleccionados por el Comité Editorial a quienes se les enviará el trabajo con los autores en anónimo y quienes en todo momento permanecerán anónimos para los autores y entre

ellos; los revisores opinarán sobre la relevancia del trabajo en un lapso no mayor a un mes. Las correcciones y sugerencias de los revisores serán enviadas con anonimato entre ellos al Editor en Jefe. El resultado de la evaluación puede ser: rechazado, enviado para correcciones o aceptado. Una vez obtenida una evaluación global, el Editor en Jefe enviará las evaluaciones al autor responsable para que corrija e incorpore en el manuscrito las diferentes observaciones o en su caso, indique su opinión a observaciones que considere discutibles en los dictámenes de los revisores. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la Revista, en un lapso no mayor a 30 días naturales; de otra forma se considerará como un manuscrito enviado por primera vez. De ser necesario el Comité Editorial podrá enviar nuevamente el manuscrito corregido a los revisores para tener una nueva ronda de revisión, todo ello continuando con el anonimato. Una vez aceptado el trabajo, las pruebas de galera, se enviarán al autor responsable.

Los archivos electrónicos se deberán enviar a la Revista de Educación Bioquímica como archivos adjuntos (reb@bq.unam.mx), con atención al Editor en Jefe y a partir de una dirección de correo electrónico que será considerada como la dirección oficial para la comunicación con los autores. El autor responsable deberá indicar plenamente su adscripción con teléfono, dirección electrónica y postal para comunicaciones posteriores. En el texto del mensaje enviado se deberá expresar la solicitud para considerar la posible publicación del artículo, el título del mismo, los nombres completos de los autores y su adscripción institucional, así como el número, tipo y nombre de los archivos electrónicos enviados. En el mismo texto se debe de aclarar que el trabajo no ha sido enviado a otra revista en su forma total o parcial, para su evaluación o que el mismo está en proceso de publicación en otra revista o en otro tipo de publicación. De igual manera se debe de aclarar que no existe conflicto de intereses entre los autores que envían el trabajo.