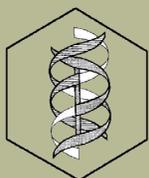


Revista de Educación Bioquímica

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

EDICIÓN DE ESTILO

ROSA MARÍA LOZANO ORTIGOSA

Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México.

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 41, Número 4, diciembre 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 diciembre 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

EL OTRO DEBER DE LAS UNIVERSIDADES
CON LA SOCIEDAD
Rafael Camacho Carranza
José Víctor Calderón Salinas.....125

ARTÍCULOS

SENOLÍTICOS, FÁRMACOS PARA
PREVENIR EL DETERIORO ASOCIADO AL
ENVEJECIMIENTO
Arturo Belmont,
Kevin Samael Olascoaga-Del Angel,
Mina Königsberg.....127

EL PROTEOSOMA: SU INTERREGULACIÓN
CON EL CITOESQUELETO DE ACTINA Y SUS
ALTERACIONES
EN PATOLOGÍAS
David Martínez Pastor,
Karla A. Gómez Ceja,
Marcela Sosa Garrocho,
Marina Macías Silva.....140

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
LA REGULACIÓN METABÓLICA
Yolanda Saldaña Balmori.....154

GEORGES DREYFUS, *IN MEMÓRIAM*
Diego Gonzalez Halphen.....158

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
LA REGULACIÓN METABÓLICA
Yolanda Saldaña Balmori.....160

ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2022.....161

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....163

EDITORIAL

EL OTRO DEBER DE LAS UNIVERSIDADES CON LA SOCIEDAD

A pesar de que se trata de un tema aparentemente trillado, en la actualidad se ha tenido que replantear la pregunta ¿Cuál es la función de las universidades en la sociedad? La pregunta puede parecer retórica y frecuentemente se responde enumerando funciones clásicas, sobre todo las primarias: formar recursos humanos, generar conocimiento de vanguardia, transferir conocimiento a la sociedad y mantener comunicación con el mundo.

Sin embargo, hay funciones que no se visualizan adecuadamente y que muchas veces se dejan de lado, aun por las mismas autoridades universitarias. Algunas de esas funciones en muchas ocasiones rebasan el propio ámbito universitario y por ello la pobre atención e intervención, pero su repercusión es vital para generar nuevas oportunidades a los integrantes de la sociedad que de ellas egresan y que se integran al campo laboral. Una de esas funciones es encauzar el objetivo y tipo de la enseñanza más allá de una visión filosófica, con una estrategia pragmática que permita la búsqueda, consecución y permanencia exitosa del empleo, formular mecanismos para dirigir con una mirada de futuro con horizontes y ejecuciones por encima de la trama de la oportunidad del empleo presente, que impacten en formas clave que permitan apuntalar la empresa, la industria y los servicios que hoy no se perciben como un atractivo y como un incentivo para los estudios universitarios.

Para tratar de encontrar un hilo conductor que permita identificar estas funciones y las enlace en alguna estructura causal enfatizando en el empleo, se analizarán datos de nuestro país, del primer trimestre del presente año, obtenidos de la Encuesta Nacional de Ocupación y Empleo (ENOE) del Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), que se elabora cada tres meses y que contempla a personas mayores de 15 años; datos presentes, al día de hoy, en los portales del Instituto Mexicano para la Competitividad A.C. (IMCO); de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos (OCDE) y; del Observatorio Laboral de la Secretaría del Trabajo y Previsión Social (STPS).

La Población Económicamente Activa (PEA) en México asciende a 57.4 millones de personas, de las cuales 12.8 millones son profesionistas (el

22.3% de la PEA). Del total de profesionistas, 7.3 millones (57% de los profesionistas y 12.7% del total de la PEA) se concentran en solo 10 carreras profesionales.

En la tabla se muestran, para este 2022, las 10 carreras profesionales mejor situadas, el número de personas que las ejercen, el salario base promedio y la eficacia con la cual logran una contratación, lo que se calcula con base a la tasa promedio de ocupación y de desempleo para cada profesión y se expresa como porcentaje.

Carrera profesional	Número de personas	Salario promedio (pesos, m/n)	Eficacia de contratación (%)
Docente Educación Primaria	620,248	10,407	99.2
Medicina	451,262	17,846	98.2
Ciencias de la Educación	515,770	13,222	97.9
Enfermería	532,800	11,339	97.5
Contabilidad	1,144,892	12,788	96.5
Ciencias de la Computación	586,204	13,501	96.1
Derecho	1,245,762	13,313	95.6
Administración de Empresas	1,572,239	12,788	94.6
Psicología	542,982	10,770	93.9
Ingeniería Industrial	520,633	13,390	92.9

Como se puede ver en la tabla, las carreras profesionales con mayor número de personas son administración de empresas y derecho, la del menor número de personas es medicina; sin embargo, esta carrera profesional tiene el mayor salario promedio (17,846 pesos) y muy alta eficacia de contratación, solo superada por docentes de educación primaria. La menor eficacia de contratación la tiene la carrera de ingeniería industrial. Los salarios promedio de las carreras, quitando medicina, fluctúan entre 10,407 y 13,501 pesos. Esto explica por qué las universidades favorecen la apertura de estas

carreras cumplen con las expectativas presentes, mejor salario, excelente oportunidad de trabajo.

En el primer trimestre de 2022 la ENOE encontró que hay 10.5 millones de profesionistas ocupados, mientras que 2.3 millones dicen no tener trabajo y no conseguirlo, lo cual representa un 18% de los profesionistas y un 4% de la PEA. La ENOE considera a una persona como "no-ocupada" si ésta buscó empleo y no lo encontró durante la semana anterior al domingo inmediato previo a la encuesta; una persona es "desocupada" si pasó un mes desde la última ocasión que buscó empleo, contado el mes hasta el domingo previo a la realización de la encuesta, y se define como "no económicamente activa" a la persona que pasó más de un mes desde su última búsqueda de trabajo.

Por otro lado, si consideramos que el costo medio de la educación superior es de 168,000 pesos anuales *per capita*, durante cuatro o cinco años y tomando en cuenta los salarios promedios y los impuestos derivados, la tasa de recuperación de la inversión personal y del país, es muy elevada, lo cual incide en la búsqueda de opciones fuera de la economía formal, la cual es el 55.9 % de la PEA.

A la fecha, en México sólo el 16 % de las personas de más de 25 años cuentan con una carrera o estudios de licenciatura y solo el 0.1% de la población tiene un doctorado, el porcentaje más bajo entre los 34 países que integran a la OCDE. Esto se explica en parte por los bajos salarios y la baja tasa de recuperación de la inversión en educación; esto genera un bajo atractivo a realizar estudios de grado y posgrado. Un rayo de luz puede aparecer cuando vemos la tendencia actual, donde se plantea que casi 40% de los jóvenes se encuentran inscritos en una carrera profesional; algunos autores ven esto como una inercia del crecimiento poblacional en el bono demográfico que México está perdiendo. La paradoja aumenta con el gran número de aspirantes rechazados a las 10 carreras profesionales más solicitadas y la deficiencia en el número de lugares para estudiar en las universidades públicas o privadas.

Retomando el punto de partida, ahora con más preguntas que respuestas ¿cuáles son las carreras que requerimos para formar al profesionista del futuro? ¿seguiremos formando en las mismas 10 carreras actuales? ¿están las universidades previendo el futuro, o solo les preocupa cumplir los objetivos tradicionales? ¿pueden las universidades hacer frente, entender y atender las necesidades del mercado ocupacional, de las empresas, las industrias y los servicios? ¿un proceso redistributivo en la oferta académica puede impactar la demanda,

el salario y la eficacia de contratación de los profesionistas? ¿un rediseño pragmático en las carreras profesionales serviría en estos frentes?

Si las respuestas son afirmativas ahora la pregunta de mayor fondo es ¿quién puede realizar esa labor de "vidente" que nos permita definir cuál es la ruta futura en la formación de un número creciente de estudiantes universitarios. Esta visión deberá de considerar la tasa de profesionistas, los desempleados, la formación de los aspirantes y estudiantes de las carreras, la concentración de personas en pocas carreras, los bajos salarios, la demanda del mercado, las tasas de recuperación de la inversión, la creciente presión poblacional en el sistema universitario y la necesidad de posicionarse como un país competitivo en la orquesta mundial, la urgencia de que el país no se considere como un país maquilador, sino un país de generación y desarrollo de conocimiento.

Cuando decimos que el futuro se construye ¡hoy! ¿estamos pensando que es en nuestras universidades en donde se inicia ese futuro? Cada vez que generamos un examen, que adecuamos o cambiamos un plan de estudios ¿estamos teniendo una visión de futuro? O solo nos preocupa tener un menor número de alumnos reprobados, cumplir con el programa en tiempo y forma, que los alumnos no se quejen y reducir la deserción, entre otras preocupaciones tradicionales. Parece indispensable que la orientación de la educación por las universidades tiene que redefinirse e insertar cada acción a un orden que permita en el futuro el desarrollo individual y del país, así como pensar en cambios que debieron haberse dado muchos años atrás.

<https://www.observatoriolaboral.gob.mx/>
<https://www.inegi.org.mx/programas/enoe/15ymas/>
<https://imco.org.mx/comparacarreras/>
<https://www.observatoriolaboral.gob.mx/>
<https://www.oecd.org/economy/mexico-economic-snapshot/>

RAFAEL CAMACHO CARRANZA
 Instituto de Investigaciones Biomédicas
 Departamento de Medicina, Genómica y
 Toxicología Ambiental
 Universidad Nacional Autónoma de México
 Editor de la REB

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS
 Departamento de Bioquímica
 Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
 Editor en Jefe de la REB

SENOLÍTICOS, FÁRMACOS PARA PREVENIR EL DETERIORO ASOCIADO AL ENVEJECIMIENTO*

Arturo Belmont¹, Kevin Samael Olascoaga-Del Angel^{1,2}, Mina Königsberg*¹

¹Laboratorio de Bioenergética y Envejecimiento Celular, Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Ciudad de México, México

²Posgrado en Biología Experimental, DCBS, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, Ciudad de México, México *Autor de correspondencia correo E: mkf@xanum.uam.mx

RESUMEN

La senescencia celular es una de las características que contribuyen al envejecimiento a nivel celular. Las células senescentes secretan citocinas y quimiocinas que dañan a los tejidos y se han relacionado con el establecimiento de varias patologías asociadas al envejecimiento. Recientemente se ha reportado que el eliminar a las células senescentes de los tejidos disminuye las afectaciones relacionadas con el envejecimiento y mejora la calidad de vida de los animales de experimentación. Lo anterior ha generado una búsqueda por encontrar fármacos o moléculas que eliminen de manera selectiva a las células senescentes y que puedan ser usados en humanos sin generar efectos secundarios. A estas moléculas se les conoce como senolíticos. El objetivo de este artículo es discutir los avances en cuanto a la eliminación de las células senescentes por distintos tipos de senolíticos. Se analizará el reposicionamiento de fármacos para encontrar senolíticos, así como el uso de moléculas provenientes de productos naturales y se discutirán los resultados de los primeros estudios clínicos que actualmente se están realizando con pacientes.

ABSTRACT

Cellular senescence is one of the hallmarks that contribute to aging at the cellular level. Senescent cells secrete a set of cytokines and chemokines that damage tissues and have been related to the establishment of several age-associated pathologies. It has recently been reported that eliminating senescent cells from tissues decreases age-related effects and improves the quality of life of experimental animals. This has generated an intemperate search to find drugs or molecules that selectively eliminate senescent cells and that can be used in humans without causing side effects. These molecules are known as senolytics. Therefore, the objective of this paper is to discuss the advances regarding the elimination of senescent cells by different types of senolytics. The repositioning of drugs to find senolytics will be analyzed, as well as the use of molecules obtained from natural products, and the results of the first clinical studies that are already being carried out with patients will be discussed.

La senescencia celular y su relación con el envejecimiento

El envejecimiento de un organismo se caracteriza por la pérdida progresiva de la integridad fisiológica que se traduce en deterioro funcional y vulnerabilidad hacia la muerte. Una de las características

del envejecimiento es la senescencia celular; las células senescentes (CS) se acumulan en los tejidos de organismos envejecidos y de pacientes con algunas enfermedades (1).

La senescencia celular es un fenómeno en el que las células detienen su proliferación de manera irreversible en respuesta a diferentes estresores,

PALABRAS CLAVE:

Envejecimiento, senescencia celular, senolíticos, fármacos, productos naturales.

KEY WORDS:

Aging, cellular senescence, senolytics, drugs, natural products.

evitando así progresar hacia un tumor (1-4). Las principales vías por las cuales se induce la senescencia incluyen la de p53/p21 y/o la de pRB/p16INK4a (2), que son desencadenadas por la respuesta de daño del ADN (DDR, por sus siglas en inglés: DNA Damage Response) (3). Estas vías pueden ser estimuladas por la erosión de los telómeros durante la división celular exhaustiva, en lo que se ha denominado senescencia replicativa (SR) (4). Sin embargo, se ha sugerido que la senescencia *in vivo* podría inducirse preferentemente como respuesta a diferentes estímulos, sin importar el número de duplicaciones celulares, es decir, independientemente del acortamiento de los telómeros (3). A este tipo de senescencia se le conoce como senescencia prematura inducida por estrés (SIPS) y puede darse en respuesta a distintos estresores como el tratamiento con H₂O₂ (5), la hiperoxia y la exposición a la radiación UV y gamma (6); o bien por estrés oncogénico (7), inhibición del proteosoma (8) y la disminución de la mitofagia (9).

Las CS presentan alteraciones en su morfología (tamaño y forma) (10), además de presentar otras modificaciones como la pérdida de la lámina B1 y la generación de focos de heterocromatina (SAHF), el aumento de la enzima β-galactosidasa y de las proteínas inhibitoras del ciclo celular como p21, p16 y pRb (2). También tienen una expresión genética alterada ya que sintetizan proteínas que no son las que comúnmente producen, y no responden ante estímulos apoptóticos o mitogénicos. Pero lo más importante es que producen un secretoma llamado Fenotipo Secretor Asociado a la Senescencia (SASP, por sus siglas en inglés), que incluye una variedad de moléculas, como citocinas proinflamatorias, quimiocinas y metaloproteasas y que se ha relacionado con el establecimiento de diversas enfermedades y con el deterioro asociado al envejecimiento (11).

Hace algunos años se demostró que eliminar de forma selectiva a las CS retardaba o atenuaba los efectos deletéreos del envejecimiento. Estos fármacos se conocen como senolíticos.

De igual forma existen otros fármacos que también tienen efectos sobre las CS llamados senomórficos, cuyo mecanismo de acción es suprimir a los componentes proinflamatorios del SASP, produciendo así un efecto benéfico sin tener que eliminar estas células. A diferencia de los senolíticos, cuyo objetivo es eliminar las CS por medio de apoptosis por vía intrínseca, los senomórficos actúan a través de las vías de NF-κB, p38 MAPK, mTOR, JAK/STAT y de algunas citocinas como reguladoras IL-1α, para modificar el SASP y hacerlo menor inflamatorio (12, 13).

Efectos benéficos y dañinos del SASP

Como se mencionó antes, existe una gran cantidad de reportes sobre los efectos nocivos del SASP y su contribución a la inflamación crónica durante el envejecimiento, así como su participación en el establecimiento de diversos padecimientos como el cáncer, la diabetes y las enfermedades neurodegenerativas (11). No obstante, el SASP también tiene efectos benéficos en el organismo. Uno de ellos es en el proceso de reparación tisular. Una molécula fundamental en este proceso es el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF-A), que es secretado por las CS y tiene efectos mitogénicos sobre las células mesenquimales y efectos de diferenciación sobre los fibroblastos para la producción de miofibroblastos (14). Por otro lado, durante el proceso de homeostasia hay una alta producción de matriz extracelular, la cual debe ser remodelada a través de las metaloproteasas de matriz extracelular (MMP) secretadas por CS como componentes del SASP (15). Otro ejemplo se da en el desarrollo embrionario. Se sabe que la senescencia celular ocurre en regiones específicas del embrión y en momentos determinados de su desarrollo. Las moléculas del SASP secretadas por las CS son señales que guían la proliferación de células vecinas e inducen patrones de diferenciación (16, 17).

Debido a que las CS pueden tener efectos benéficos, algunos investigadores han cuestionado la pertinencia de eliminarlas, y en caso de hacerlo, en qué momento de la vida sería el momento óptimo para hacerlo. No obstante, en este artículo no se abordará esta discusión.

Modelos transgénicos y fármacos senolíticos

En el año 2011, Baker y colaboradores (18) desarrollaron uno de los primeros modelos de ratones transgénicos usados para estudiar los efectos que tendría el eliminar a las CS del organismo. Este modelo de ratón se conoce como INK-ATTAC. El nombre ATTAC proviene de otro modelo transgénico de ratón donde se induce la muerte por apoptosis al activar a la caspasa 8 al administrar el compuesto AP20187 (ATTAC: Apoptosis Through Targeted Activation of Caspase 8). En este caso particular es el ratón INK-ATTAC, porque la activación de la caspasa 8 elimina de manera selectiva a las células que expresan al inhibidor del ciclo celular p16^{Ink4}. En este modelo se induce la apoptosis de manera selectiva en las CS al administrar el AP20187 que permite la activación de la caspasa 8 únicamente en las células que tienen activado al promotor del gen p16^{Ink4} (Fig. 1). De esta manera, es posible remover

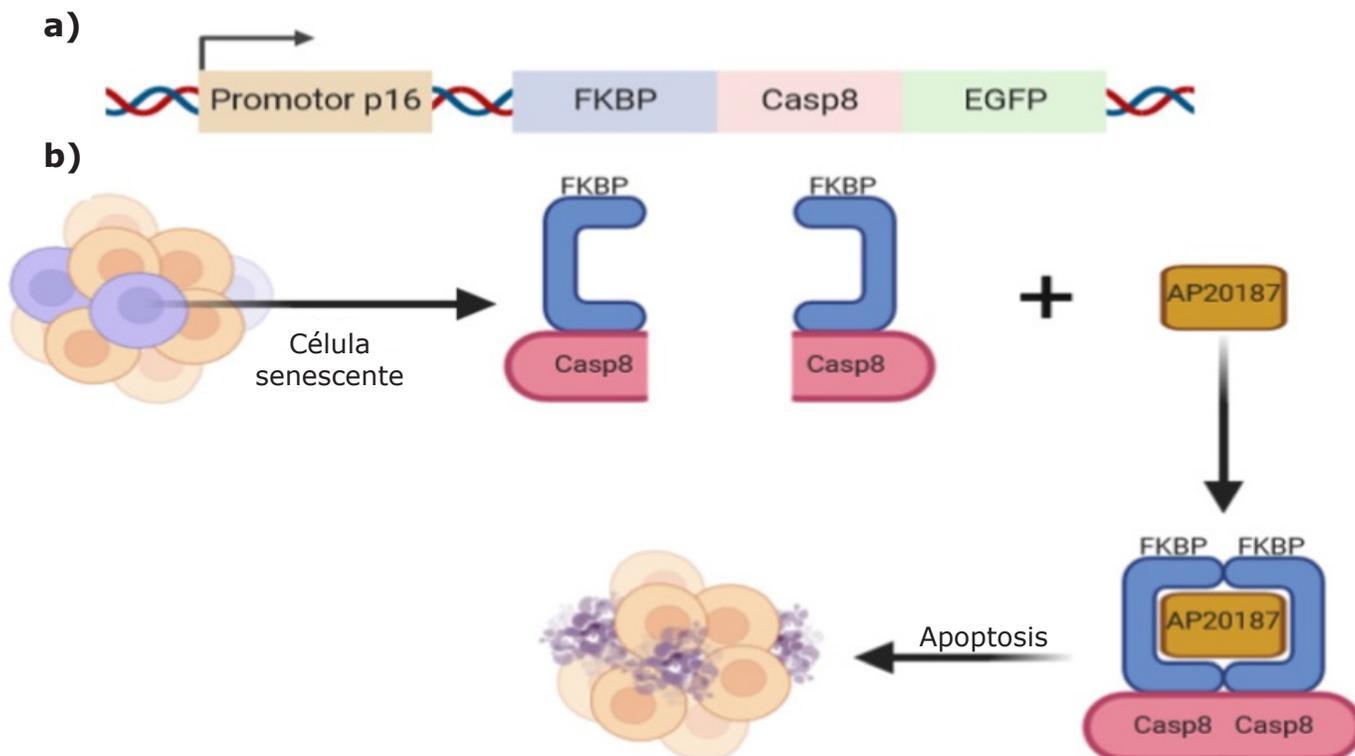


Figura 1. Modelo INK-ATTAC. El modelo de ratón transgénico INK-ATTAC utiliza el marcador de senescencia p16 para dirigir la eliminación de células senescentes, ya que la construcción genética se introduce bajo el promotor de p16 asegurando que solo las CS sean eliminadas.

(a) Se representa el constructo genético que utiliza la proteína verde fluorescente (GFP) para la identificación de la transfección por fluorescencia y los genes de la proteína de andamiaje (FKBP) y la caspasa 8 (Casp8).

(b) Las células que expresen p16 sintetizan a la proteína FKBP unida a Casp8 y al exponer a los ratones al compuesto AP20187, se cataliza la unión de dos FKBP/Casp8, iniciando así la vía extrínseca de apoptosis y eliminando a las CS.

selectivamente a las CS en el momento deseado, para dilucidar su efecto dentro del tejido. Este estudio demostró por primera vez que al eliminar a las CS en tejidos susceptibles a acumularlas, como es el tejido adiposo, el músculo esquelético y los ojos, se retrasan algunas patologías relacionadas con la edad, como lordosis, sarcopenia y cataratas (18). Pero lo más importante es que el estudio demostró por primera vez que la eliminación de estas células prevenía el deterioro asociado al envejecimiento. Después del ratón INK-ATTAC se desarrollaron otros modelos como el ratón p16-3MR (trimodality reporter) (Fig.2) entre otros (19). Este tipo de ratón se ha combinado con distintos modelos transgénicos produciendo una cepa transgénica doble, como el INK-ATTAC-db/db para estudiar la obesidad (20), o como el INK-ATTAC-tauPS19 para estudiar el deterioro cognitivo (21).

Se sabe que las CS tienen sobreexpresadas a las proteínas de las vías anti-apoptóticas y por esta razón no se mueren por apoptosis; por lo que se buscaron fármacos para inhibir a estas vías e inducir la muerte celular por apoptosis (22). A

dichos blancos terapéuticos se les conoce como SCAPs (por el inglés: senescent cell anti-apoptotic pathways) (23). Lo anterior ha fomentado el interés entre los científicos y las compañías farmacéuticas para encontrar los mejores senolíticos y lograr eliminar a las CS para emplearlos en humanos.

Los primeros fármacos utilizados para eliminar CS fueron el antioxidante quercetina y el quimioterapéutico dasatinib. Estos fármacos, que tienen diversas propiedades ya reportadas, se emplearon para eliminar CS (24, 25), como se explica más adelante.

El Dasatinib (Fig. 3) es un fármaco inhibidor de varias cinasas de tirosina pertenecientes a la familia Src (se nombra por su abreviatura de sarcoma) y de BCR/ABL (una mutación formada por la combinación los genes BCR, del inglés Breakpoint Cluster Region, que se encuentra en el cromosoma 22 con el oncogen ABL, por su semejanza con el de la leucemia murina de Abelson, y está en el cromosoma 9). El mecanismo de acción del dasatinib consiste en inhibir la unión de BCR con ABL, ya que estas proteínas activan vías anti-apoptóticas

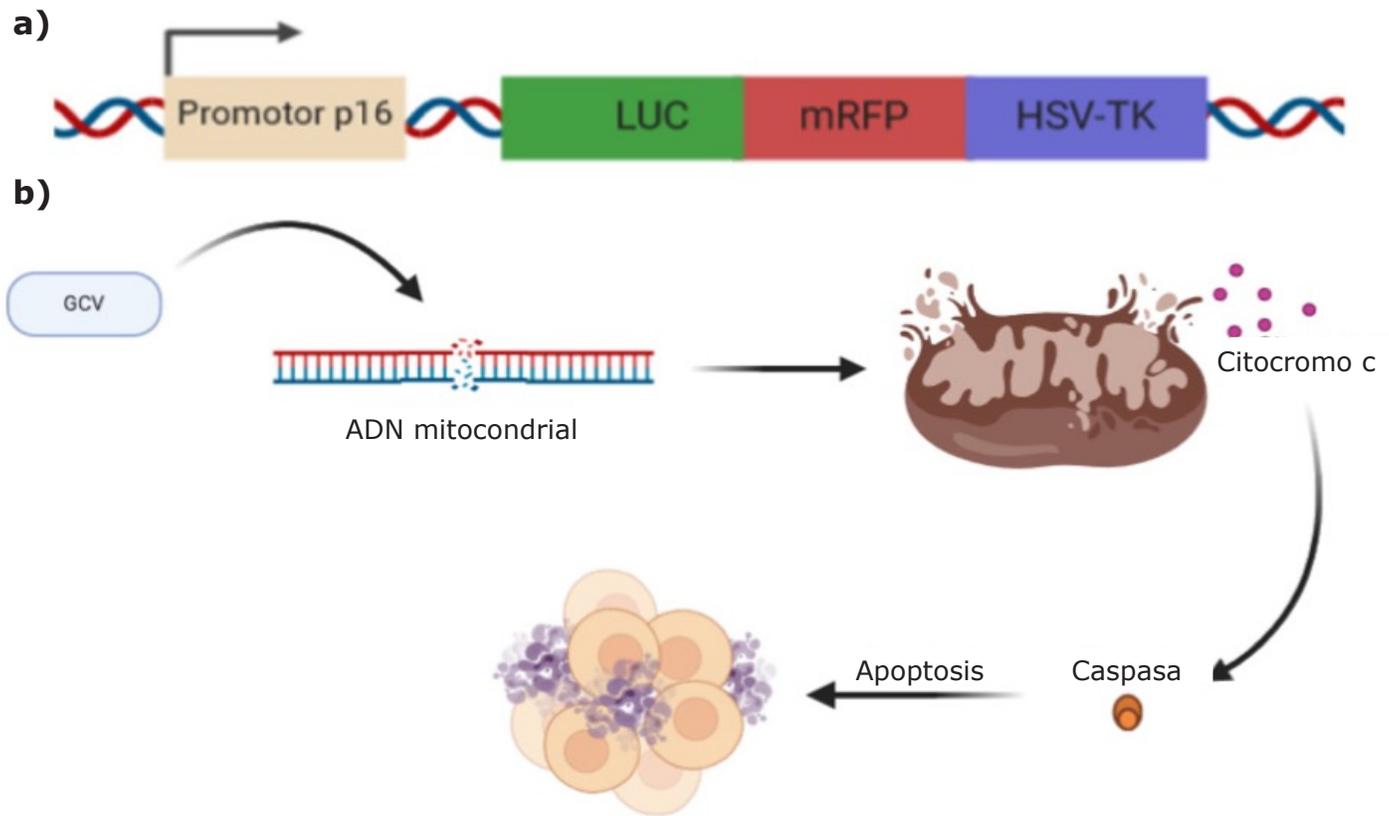


Figura 2. Modelo p16-3MR. El modelo transgénico p16-3MR también permite eliminar células que sobreexpresen a p16. **(a)** Las células se modifican con un cromosoma bacteriano que incluye dos genes: uno de luciferasa (LUC) y otro fluorescente (mRFP) los cuales permiten la visualización de las células transfectadas. Además del gen HSV-TK (timidina cinasa del herpes virus) que vuelve a las células transfectadas susceptibles a la droga antiherpética ganciclovir (GCV).

(b) HSV-TK modifica al GCV para volverlo citotóxico e inducir daño al ADN mitocondrial y así iniciar el proceso de apoptosis en las CS por la vía intrínseca mitocondrial.

como las de PI3K/Akt (fosfatidilinositol-3-cinasa/proteína cinasa B respectivamente), JAK/STAT (Janus cinasa/transductor de señal y activador de transcripción) y MAPK/ERK (quinasas de proteínas activadas por mitógenos). En cuanto a la quercetina (Fig. 4), es un flavonol de origen vegetal, con capacidades antioxidantes. No se conoce completamente su farmacodinamia, pero se sabe que es un inhibidor de PI3K (26). De manera interesante, se ha reportado que la combinación de estos fármacos, dasatinib + quercetina (D+Q), presenta un efecto sinérgico en cuanto a la senólisis, por lo que ésta es la forma de administración más usada en experimentación (22, 23).

Reposicionamiento de fármacos como senolíticos

En muchos casos la búsqueda de nuevos fármacos que sirvan para curar, paliar o prevenir enfermedades resulta poco fructífera, ya que se deben buscar

compuestos con actividad biológica adecuada, baja toxicidad, buena solubilidad y biodisponibilidad, etc., por lo que una alternativa interesante es el reposicionamiento farmacológico. Como dijo Sir. James W. Black, premio Nobel de medicina y fisiología en 1988: "El criterio más conveniente para el descubrimiento de un nuevo fármaco es empezar con uno viejo".

En el caso de los senolíticos, se utilizan combinaciones de diferentes fármacos para tener efectos sinérgicos y poder abarcar una mayor cantidad de tipos celulares. A la fecha son varios los medicamentos que se han reposicionado como senolíticos. El compuesto ABT-737 se desarrolló para una posible terapia contra el cáncer, pero se ha utilizado para eliminar fibroblastos inducidos a senescencia a través de diferentes estímulos. La eliminación de las CS se lleva a cabo por la inhibición de las proteínas anti-apoptóticas BCL-XL y BCL-W (27). El fármaco alactinib, usado en el tratamiento del cáncer de pulmón, también elimina fibroblastos y

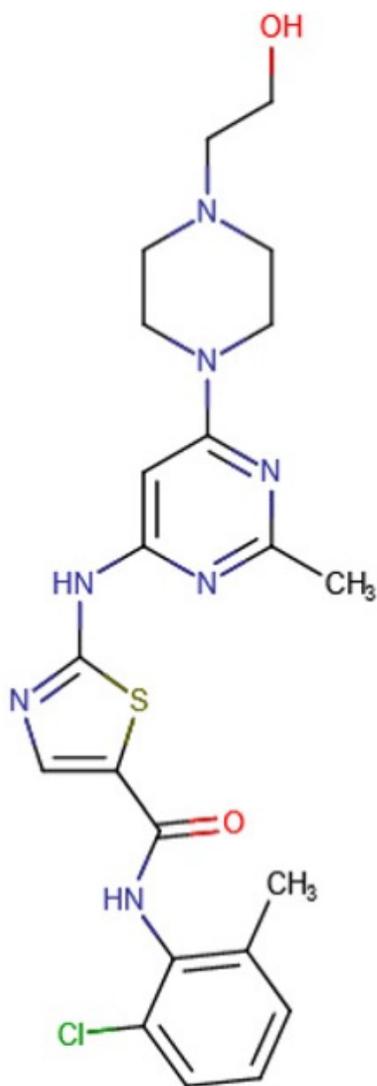


Figura 3. Dasatinib. Estructura química del dasatinib.

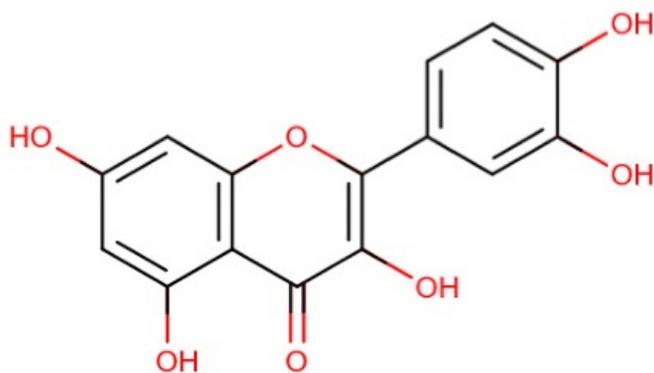


Figura 4. Quercetina. Estructura química de la quercetina.

células madre senescentes de ratón (28). Al igual que alactinib, el fármaco nintedanib, usado para cáncer de pulmón, tiene capacidades senolíticas; sin embargo, sus dosis efectivas van de 1-5 μM , ya que a dosis mayores su citotoxicidad en células no senescentes aumenta (29). La alvespimicina, comúnmente usada como tratamiento en tumores sólidos y leucemia mieloide, es un inhibidor de la proteína de choque térmico 90 (HSP90) (30); este fármaco se usa para eliminar fibroblastos senescentes de ratón y de humano, dando buenos resultados en la eliminación selectiva de estas a una dosis menor en comparación con otros senolíticos probados.

De manera muy interesante, el compuesto ABT-263, también conocido como navitoclax, es un fármaco nuevo que se ideó como tratamiento contra el cáncer (31) y que posee capacidades senolíticas.

Otros fármacos utilizados para la eliminación de CS son la azitromicina y la roxitromicina. Estos fármacos son antibióticos macrólidos que se usan principalmente en enfermedades bacterianas de las vías respiratorias, no obstante, se ha visto que tienen efectos senolíticos en fibroblastos de pulmón y piel; sin embargo, se encontró que la roxitromicina no es tan específica en la eliminación de CS ni tan eficaz como la azitromicina cuando se emplean en las mismas concentraciones (32).

Los glucósidos cardiacos son otro grupo de fármacos reposicionados con muy buenos resultados. En este grupo se encuentra la digitoxina, la digoxina, la ouabaina y la bufalina. Estas moléculas se usan en el tratamiento de varias condiciones cardiacas, aunque también se ha visto que tienen actividad senolítica en CS preneoplásicas las cuales se eliminan por apoptosis (33). Estos compuestos se utilizaron en cultivos de células A549 y se encontró que su efecto apoptótico se da a concentraciones muy bajas y es selectivo para CS (0.015 μM para digitoxina; 0.001 μM -0.0045 μM para digoxina; 0.001 μM -0.084 μM para ouabaina) (33). Sin embargo, es importante considerar que el uso de estos compuestos puede ser muy riesgoso en pacientes cardiacos, por lo que su uso en pacientes deberá ser cuidadosamente evaluado.

Búsqueda de nuevos compuestos como senolíticos

Si bien el reposicionamiento de fármacos ha sido importante en el campo de la senescencia, aún se siguen encontrando nuevas moléculas senolíticas, en especial las de origen vegetal que podrían te-

ner un papel como alimentos multifuncionales. En la tabla 1 se muestran varios ejemplos de estos compuestos y sus mecanismos de acción. Entre ellos se encuentran la alicina que se encuentra en el ajo (34), o bien la floretina, que se obtiene de la manzana, pera, fresas, etc. Y que inhiben diferentes vías de señalización llevando a la célula a su muerte por apoptosis (35). El análogo 49, un derivado de la piperlongumina, y el GL-V9, un flavonoide sintético derivado de la wogonina, tienen capacidad senolítica y se sugiere que sus efectos son debido a un desbalance en el estado redox (36, 37). El análogo EF24, un derivado de la curcumina, induce la degradación de las proteínas de la familia Bcl-2 (proteínas anti-apoptóticas) a través del proteosoma (38), induciendo así la muerte celular.

La fisetina, otro flavonoide, se ha probado como senolítico en varios tipos celulares; sin embargo, solo presentó actividad senolítica en las HUVEC donde indujo apoptosis a través de caspasas 3 y 7. En comparación, los compuestos sintéticos A1331852 y A1155463, inhibidores de Bcl-XL, tienen efecto senolítico no solo en las células HUVEC sino también en fibroblastos (39).

Otros compuestos como la tanespimicina, un derivado de la geldanamicina, tienen la capacidad de eliminar selectivamente a las CS de cultivos de MEF, miofibroblastos y fibroblastos de pulmón humanos (30). También el inhibidor de tirosinasa (SYK) tamatinib tiene efecto senolítico. Este efecto se da a través de la activación de la vía intrínseca de la apoptosis mediada por caspasa 9 (40). Por último, el compuesto sintético RG-7112 diseñado como un senolítico puro, tiene la capacidad de restaurar la actividad de p53, lo que activa la apoptosis de las CS. (41).

Uso de senolíticos en humanos

Como se sabe, el camino que se debe recorrer para que se apruebe un fármaco para uso humano es bastante largo y se debe realizar con mucho cuidado y en varias etapas; desde pruebas en cultivos celulares o biopsias de tejidos, pasando a modelos *in vivo* en ratones u otros animales, hasta la prueba de los compuestos en grupos específicos de personas. Todo esto implica una gran cantidad de recursos y de tiempo, es por esto que es importante mencionar las pruebas clínicas que se están realizando con compuestos senolíticos para el tratamiento de algunas enfermedades asociadas a las CS (Tabla 2).

El primer estudio clínico con senolíticos fue un ensayo abierto de tipo Prueba de Concepto (POC) y tuvo como objetivo eliminar las CS de pacientes

TABLA 1
Compuestos con actividad senolítica y sus mecanismos de acción

Compuesto senolítico	Mecanismo de acción	Modelos utilizados
Alicina	Posible inhibición de la ruta NF- κ B. Apoptosis por la disminución del potencial de membrana mitocondrial.	Células MCF-7 y HCC-70
Análogo 49	Posible aumento de ROS por la disminución de OXR1.	Células WI-38
Análogo EF24	Posible disminución de proteínas BCL-XL y MCL-1	Células WI-38, IMR-90, HUVEC y HREC
Compuesto A1155463	Inhibición de BCL-XL	Pre-adipocitos humanos, células IMR-90 y HUVEC
Compuesto A1331852	Inhibición de BCL-XL	Pre-adipocitos humanos, células IMR-90 y HUVEC
Compuesto RG-7112	Inhibición de MDM2	Células IMR-90 y cultivos de células de discos intervertebrales
Fisetina	Inhibición de BCL-XL y HIF- α	HUVEC
Floretina	Inhibición de los transportadores de glucosa	Ratones <i>Su-v39h1^{-/-}</i> y cultivos primarios de células de linfoma
GL-V9	Aumento de ROS y de mitocondrias, alcalinización de lisosomas	Células MDA-MB-231, MEFs, H1299, NCI-H1975, SMMC-7721, A172, MCF-7 y ratones MMTV-PyMT
Compuesto R406 (Tamatinib)	Inhibición de FAK y p38	HDFs
Tanospimicina	Inhibición de HSP90, apoptosis por estrés oxidante, genotóxico y replicativo	Cultivos primarios de MEFs, células madre mesenquimales, WI-38, IMR-90 y HUVEC

TABLA 2
Estudios usando senolíticos realizados en pacientes

Senolítico usado	Tipo de ensayo	Objetivo	Metodología	Pruebas realizadas	Resultados obtenidos
D+Q (54)	Abierto de tipo Prueba de Concepto (POC)	Eliminar las CS de pacientes con fibrosis pulmonar idiopática	Pacientes ≥ 50 años. Se administró 100 mg de Q + 1250 mg de D cada 24hrs, 3 veces a la semana, durante 3 semanas	Prueba de Bateria Corta de Desempeño Físico (SPPB), Distancia Caminada en 6 Minutos (6MWD), Velocidad de Paso en 4 metros y Prueba de Pararse y sentarse en una silla. Cuantificación de citocinas en sangre. Cuestionarios para evaluar la impresión global de los pacientes	Sin cambios en la fuerza de agarre y función pulmonar. Sin cambios en las citocinas. Los pacientes reportaron una impresión favorable.
D+Q (24)	Abierto Piloto	Eliminar las CS de pacientes con diabetes y disfunción renal	Pacientes de entre 50-80 años. Se administró 100 mg de D + 1000 mg de Q (dividida en 2 tomas) cada 24 horas durante 3 horas	Biopsias de tejido adiposo y de piel obtenidas antes del estudio y 11 días después. Tomadas de un área a 2-5cm de la parte inferior del ombligo con un peso de 0.5-2g a través de una incisión de 3-5cm. Estudios de sangre obtenida en los días 0 y 14 del estudio	Disminución de adipocitos positivos a p16, p21 y SA- β gal. Disminución de infiltración de macrófagos. Sin cambios en las células de Langerhans. Disminución significativa en algunos componentes del SASP
D+ otros (55)	Estudio retrospectivo de bases de datos	Analizar el efecto que tuvieron los senolíticos sobre los pacientes con glaucoma	Se seleccionó información de pacientes con historial de glaucoma o hipertensión intraocular y que en algún punto estuvieron expuestos a algún senolítico	Se analizó la información disponible a través de modelos matemáticos, la cual incluye resultados de la prueba de Snellen y valores de presión intraocular	No hubo cambios significativos tanto en las pruebas de agudeza visual como en las de presión intraocular

diagnosticados con fibrosis pulmonar idiopática, una enfermedad progresiva con pocas opciones de tratamiento (42). Los pacientes tenían una edad de ≥ 50 años y se les administró dasatinib (D) y quercetina (Q) a dosis de 100 mg y 1250 mg respectivamente, tres veces por semana, durante tres semanas. Se encontraron mejoras significativas en capacidad física en tres partes de la prueba Bateria Corta de Desempeño Físico (SPPB). La Distancia Caminada en 6 minutos (6MWD), la Velocidad de

Paso en 4 metros y la prueba de pararse y sentarse de una silla. Respecto a la fuerza de agarre y la función pulmonar, no se observó una mejoría significativa. Se aplicaron varios cuestionarios a los pacientes para evaluar la impresión global de los cambios con el tratamiento y se reportó una impresión favorable. Se cuantificaron las citocinas del SASP en la sangre, así como citocinas específicas entre las que destacan osteoponina, apelina12, activina A, interleucina 6 (IL-6), y metaloproteinasa

de matriz extracelular (MMP) 1 y 7, pero no se encontraron cambios significativos.

En otro estudio llevado a cabo en 30 pacientes de entre 50 y 80 años de edad con diabetes, para ver el efecto de la disminución de células en tejido adiposo (24), se utilizó una administración oral de 100 mg de D al día y 500 mg de Q dos veces al día, durante 3 días. Se analizaron muestras de tejido adiposo abdominal y de piel utilizando los marcadores p16, p21 y SA- β -gal, y CD68 y CD1a para análisis de macrófagos, así como la capacidad replicativa de los pre-adipocitos. El tratamiento pudo reducir la cantidad de adipocitos positivos a p16 y p21 en un 35% y 17% respectivamente y redujo en un 62% la cantidad de adipocitos positivos a SA- β -gal. El nivel de infiltración de macrófagos disminuyó un 28%. Respecto a las biopsias de piel, las células positivas para p16 y p21 disminuyeron en un 21% y 31% respectivamente. Sin embargo, las células de Langerhans no disminuyeron con la administración de D+Q. En cuanto a las interleucinas 1, 2, 6 y 9, así como las MMP2, 9 y 12 tuvieron una disminución significativa. Esos resultados se correlacionan con la disminución de adipocitos positivos a p16.

Un estudio retrospectivo utilizando información clínica de pacientes con glaucoma o hipertensión intraocular que estuvieron expuestos a algún senolítico reportó que no hubo efectos adversos o aceleración del glaucoma en los pacientes, lo que muestra que no todos los estudios han tenido éxito y confirma que deben realizarse más estudios con senolíticos para tratar el glaucoma y otras enfermedades neurodegenerativas (43).

Actualmente hay otros estudios clínicos en puerta en Estados Unidos y están registrados en clinicaltrials.gov (Tabla 3). Dos estudios se enfocarán en utilizar D + Q, el primero en sujetos con enfermedad de Alzheimer o con capacidad cognitiva levemente deteriorada (NCT04785300) y el segundo estudio se enfocará en pacientes con capacidad cognitiva levemente deteriorada amnésica o con Alzheimer en etapas tempranas y que sean positivos en Imagenología PET tau (NCT04685590). Otros cuatro estudios analizarán el uso de senolíticos en personas con osteoartritis. El primero de ellos se basará en la administración de fisetina en combinación con losartán para tratar osteoartritis de rodilla (NCT04815902), el segundo utilizará únicamente fisetina (NCT04210986), el tercero usará navitoclax intraarticular (NCT03513016) y por último se utilizará D, Q y fisetina para reducir las CS, la resorción de hueso y aumentar su formación en mujeres adultas mayores (NCT04313634).

También se ha propuesto un estudio clínico que usará fisetina para mejorar el efecto que tiene la administración de plasma rico en plaquetas en pacientes con atrapamiento femoroacetabular en conjunto con intervención quirúrgica (NCT05025956), y otro donde se administrará Q o D en supervivientes de trasplante de médula ósea para evitar un envejecimiento prematuro (NCT02652052). Por último, se buscará la disminución de CS en el tejido adiposo de pacientes con diabetes, usando D + Q (NCT02848131) o bien fisetina (NCT03325322)(44).

Perspectivas

El uso de senolíticos para la eliminación de CS es un campo prometedor, en especial para evitar el deterioro asociado al envejecimiento, así como para tratar enfermedades crónicas como diabetes, artritis, y otras, para las cuales actualmente se cuenta con tratamientos poco eficaces. Sin embargo, hay que tener cuidado en el manejo de los senolíticos, ya que la eliminación de CS puede ser contraproducente debido a que tienen funciones importantes y su participación en la fisiología del organismo aún no está del todo comprendida.

Es necesario buscar compuestos que sean más generales en cuanto al tipo celular, ya que los senolíticos no eliminan por igual a todos los tipos celulares. Además, hay que encontrar dosis que permitan una eliminación selectiva de CS por sobre las no senescentes. Para ello el campo de la bioinformática es una herramienta que podría emplearse en la búsqueda de compuestos que cumplan con las características antes mencionadas, aunque estos deberán después validarse experimentalmente (45).

Igualmente es necesario permear los conocimientos referentes a la senescencia y el efecto de los senolíticos al público en general, para que la gente esté alerta y no se deje engañar por parte de algunos medios de comunicación que traten de lucrar con estos compuestos, vendiendo la idea de un tratamiento milagroso anti-envejecimiento. Para esto hay que recordar que la idea detrás de las investigaciones relacionadas con senescencia celular y el envejecimiento no es buscar el vivir por siempre, sino otorgar una mejor calidad de vida a las personas.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado por el CONACYT (FORDECYT-PRONACES/263957/2020. KSODA es becario CONACYT para estudios de doctorado. 

TABLA 3
Estudios aprobados usando senolíticos para realizarse en pacientes

Senolíticos que se usarán	Objetivo	Metodología	Pruebas a realizar	Fecha tentativa de finalización del estudio
Quercetina, Fisetina	Eliminar células senescentes para tratar la osteoartritis	1250 mg de quercetina + 1000 mg de Fisetina al día por 3 días, cada 3 semanas durante 12 semanas	Prueba de EVA y Cuestionario WOMAC al inicio del ensayo y después de 3, 6 y 12 semanas. Cuantificación de IL-17 sérica al inicio y final del ensayo	01/12/23 NCT05276895
Fisetina	Mejorar el beneficio del plasma rico en plaquetas y losartán en el tratamiento de la vulneración femoroacetabular y desgarramiento del labrum	20 mg/kg al día por 2 días antes de la intervención quirúrgica y en los días 33, 34, 63, 64, 93 y 94 después de la cirugía	Cuestionario de mHHS, HOS, ADL, SSS, WOMAC, SF-12, PCS, Tegner, NPRS y de satisfacción del paciente. Inmunoensayos, citometría de flujo y marcadores de SASP de sangre periférica. Artroscopia	Agosto 2024 NCT05025956
Fisetina	Aumentar el efecto de la inyección de un aspirado autólogo de médula ósea en la articulación de la rodilla con osteoartritis	20 mg/kg al día, por 4 días previos a la inyección y durante 6 días posteriores	MRI, cuestionario de satisfacción del paciente, WOMAC, Tegner, IKDC, NPRS, dinamometría isocinética, análisis cinemático inferior (LEK), prueba de la escalera, caminata rápida de 40m, prueba TUG, 6MWD, inmunoensayos para componentes del SASP, cuantificación de células PBMC senescentes por citometría de flujo, análisis de fluido sinovial	01/02/26 NCT04815902
D+Q	Analizar la entrada de D+Q al cerebro para tratar el Alzheimer	Se administrarán durante 2 días seguidos cada 14 días por 12 semanas	HPLC de fluido cerebroespinal (CSF) y espectrofotometría de masa del SNC. Cuantificación de TAU y proteínas β -amiloides y marcadores de senescencia en CSF. Mapeo electrónico de la marcha y prueba MoCA	Agosto 2023 NCT04063124
Fisetina	Analizar la eficacia de la Fisetina como tratamiento para la osteoartritis leve a moderada	20 mg/kg durante 2 días al inicio del ensayo y 2 días después de 28 días	Detección de marcadores de senescencia, marcadores de degeneración de cartilago, 6MWD, prueba TUG, caminata rápida de 40m, LEK, prueba de la silla, dinamometría isocinética, cuestionario NPRS, IKDC, WOMAC, Tegner, Lysholm, MRI	01/12/22 NCT04210986
D+Q	Determinar la seguridad y eficacia de estos senolíticos en adultos mayores con impedimento cognitivo por amnesia leve o etapas iniciales de AD	100 mg de D y 1000 mg de Q al día por 2 días cada 2 semanas por 12 semanas	Pruebas de sangre para analizar cambios en el SASP y marcadores de senescencia. Prueba CDR-SB y ADAS-Cog 14. Medición de TAU por CT	Enero 2022 NCT04685590

Senolíticos que se usarán	Objetivo	Metodología	Pruebas a realizar	Fecha tentativa de finalización del estudio
D+Q/ Fisetina	Determinar eficacia, seguridad y tolerancia para eliminar CS y reducir fragilidad en adultos sobrevivientes de cáncer en la niñez	100 mg de D y 1000 mg de Q al día, en los días 1, 2, 3, 30, 31, 32. El grupo con Fisetina recibirá 20 mg/kg al día en los días 1, 2, 30, 31	Caminata rápida de 4 metros, cuantificación de células senescentes en sangre, prueba de CTCAE v5.0	Julio 2024 NCT04733534
D/Q	Analizar el efecto en la carga de CS, fragilidad y función de las células madre adiposas en individuos con riñón diabético	100 mg de D o 1000 mg de Q al día por 3 días	Medición de marcadores de senescencia en piel, grasa y sangre. Prueba de Fried. Medición de la filtración glomerular	Junio 2022 NCT02848131
Fisetina	Comparar un tratamiento de dosis alta, de duración corta y uno de dosis baja, de duración larga en pacientes con rodilla osteoartrítica	20 mg/kg al día por 2 días y repitiendo a los 28 días. 100mg al día por 90 días	Medición de marcadores de daño hepático, renal y síndrome de lisis de tumor. EVA, WOMAC, prueba de la silla, medición de MMP3 y CTXII	31/05/24 NCT04770064
D+Q/ Fisetina	Ver si los senolíticos aumentan la formación de hueso en mujeres mayores	100 mg de D y 1000 mg de Q al día durante 3 días cada 28 días durante 20 semanas. 20 mg/kg de Fisetina de igual forma que D+Q	Prueba CTX en sangre y medición del marcador de formación ósea P1NP en sangre	31/03/23 NCT04313634
Fisetina	Probar si la fisetina puede ayudar en la complicación de síntomas por COVID-19	20 mg/kg al día en los días 0, 1, 8, 9	Evaluación del síndrome de Hauler	Junio 2023 NCT04771611
Fisetina	Probar si la fisetina puede ayudar a prevenir la progresión y/o aliviar las complicaciones del COVID-19	20 mg/kg al día en los días 0, 1, 8, 9	Evaluación de la severidad de los síntomas	Diciembre 2023 NCT04537299
Fisetina	Probar si la fisetina puede prevenir el deterioro de la oxigenación, fragilidad e hiper-inflamación y la evolución de la enfermedad por COVID-19	20 mg/kg al día por 2 días	Cambios en la oxigenación por SPO2/FiO2. Evaluación de la evolución de la severidad de la enfermedad	Julio 2023 NCT04476953
Navitoclax	Establecer la seguridad y tolerancia del navitoclax	Una única inyección intraarticular en la articulación femorotibial de pacientes con osteoartritis	Medición de la concentración sérica del navitoclax 24 hrs después de la inyección, puntaje diario de la intensidad del dolor usando la escala de 11 puntos, WOMAC, medición del SASP en la sangre y aspirados del líquido sinovial, WOMAC-KOOS	Concluyó el 12/04/19; sin embargo, no hay resultados publicados NCT03513016

REFERENCIAS

1. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013;153(6):1194-217.
2. Muller M. Cellular Senescence: Molecular mechanisms, *In Vivo* Significance and Redox Considerations. *Antioxid. Redox Signal*. 2009;11:59-98.
3. Rodier F, Muñoz D, Teachenor R, Chu V, Le O, Bhaumik D, Coppé J, Campeau E, Beauséjour C, Kim S, Davalos A, Campisi J. DNA-SCARS: distinct nuclear structures that sustain damage-induced senescence growth arrest and inflammatory cytokine secretion. *J Cell Sci*. 2011;124 (1):68-81.
4. Dimri G. What has senescence got to do with cancer? *Cancer Cell*. 2005;7:505-512.
5. López-Diazguerrero NE, López-Araiza H, Conde-Perezprina J, Bucio L, Cárdenas-Aguayo, M, Ventura J, Covarrubias L, Gutiérrez-Ruiz M, Zentella A, Königsberg M. Bcl-2 protects against oxidative stress while inducing premature senescence. *Free Rad. Biol. Med*. 2006; 40(7):1161-1169.
6. Toussaint O, Medrano E, von Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes. *Exp. Gerontol*. 2000;35 (8) 927-945.
7. Serrano M, Lin AW, McCurrach ME, Beach D, Lowe SW. Oncogenic ras Provokes Premature Cell Senescence Associated with Accumulation of p53 and p16INK4a. *Cell*. marzo de 1997;88(5):593-602.
8. Torres C, Lewis L, Cristofalo V. Proteasome inhibitors shorten replicative life span and induce a senescent-like phenotype of human fibroblasts. *J. Cell Physiol*. 2006; 207(:3)845-853.
9. Fujii S, Hara H, Araya J, Takasaka N, Kojima J, Ito S, Minagawa S, Yumino Y, Ishikawa T, Numata T, Kawaishi M, Hirano J, Odaka M, Morikawa T, Nishimura S, Nakayama K, Kuwano K. Insufficient autophagy promotes bronchial epithelial cell senescence in chronic obstructive pulmonary disease. *OncoImmunology*. 2012; 1 (5):630-641.
10. Calcinotto A, Kohli J, Zagato E, Pellegrini L, Demaria M, Alimonti A. Cellular Senescence: Aging, Cancer, and Injury. *Physiol Rev*. 1 de abril de 2019;99(2):1047-78.
11. Coppé JP, Desprez PY, Krtolica A, Campisi J (2010) The senescence-associated secretory phenotype: the dark side of tumor suppression. *Annu Rev Pathol* 5:99-118.
12. Lagoumtzi SM, Chondrogianni N. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med*. agosto de 2021;171:169-90.
13. Zhang L, Pitcher LE, Prahalad V, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Targeting cellular senescence with senotherapeutics: senolytics and senomorphics. *FEBS J*. febrero de 2022;febs.16350.
14. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, Laberge RM, Vijg J, Van Steeg H, Dollé ME, Hoeijmakers JH, de Bruin A, Hara E, Campisi J. An essential role for senescent cells in optimal wound healing through secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*. 2014;31(6):722-733.
15. Adams PD. Healing and hurting: molecular mechanisms, functions, and pathologies of cellular senescence. *Mol Cell*. 2009;36 (1):2-14.
16. Storer M, Mas A, Robert-Moreno A, Pecoraro M, Ortells MC, Di Giacomo V, Yosef R, Pilpel N, Krizhanovsky V, Sharpe J, Keyes WM . Senescence is a developmental mechanism that contributes to embryonic growth and patterning. *Cell*. 2013;155 (5):1119-30.
17. Muñoz-Espín D, Cañamero M, Maraver A, Gómez-López G, Contreras J, Murillo-Cuesta S, Rodríguez-Baeza A, Varela-Nieto I, Ruberte J, Collado M, Serrano M. Programmed cell senescence during mammalian embryonic development. *Cell*. 2013;155 (5):1104-18.
18. Baker DJ, Wijshake T, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Childs BG, van de Sluis B, Kirkland JL, van Deursen JM. Clearance of p16Ink4a-positive senescent cells delays ageing-associated disorders. *Nature*. 2011;479(7372):232-6.
19. Demaria M, Ohtani N, Youssef SA, Rodier F, Toussaint W, Mitchell JR, Laberge RM, Vijg J, Van Steeg H, Dollé MET, Hoeijmakers JHJ, de Bruin A, Hara E, Campisi J. An Essential Role for Senescent Cells in Optimal Wound Healing through Secretion of PDGF-AA. *Dev Cell*. 2014;31(6):722-33.
20. Palmer AK, Xu M, Zhu Y, Pirtskhalava T, Weivoda MM, Hachfeld CM, Prata LG, Dijk TH, Verkade E, Casaclang-Verzosa G, Johnson KO, Cubro H, Doornebal J, Ogrodnik M, Jurk D, Jensen MD, Chini EN, Miller JD, Matveyenko A,

- Kirkland JL. Targeting senescent cells alleviates obesity-induced metabolic dysfunction. *Aging Cell*. 2019;18(3):e12950.
21. Bussian TJ, Aziz A, Meyer CF, Swenson BL, van Deursen JM, Baker DJ. Clearance of senescent glial cells prevents tau-dependent pathology and cognitive decline. *Nature*. 2018;562(7728):578-82.
 22. Zhu Y, Tchkonina T, Pirtskhalava T, Gower AC, Ding H, Giorgadze N, Palmer AK, Ikeno Y, Hubbard GB, Lenburg M, O'Hara SP, LaRusso NF, Miller JD, Roos CM, Verzosa GC, LeBrasseur NK, Wren JD, Farr JN, Khosla S, Kirkland JL. The Achilles' heel of senescent cells: from transcriptome to senolytic drugs. *Aging Cell*. 2015;14(4):644-58.
 23. Kirkland JL, Tchkonina T, Zhu Y, Niedernhofer LJ, Robbins PD. The Clinical Potential of Senolytic Drugs. *J Am Geriatr Soc*. octubre de 2017;65(10):2297-301.
 24. Hickson LJ, Langhi Prata LGP, Bobart SA, Evans TK, Giorgadze N, Hashmi SK, Herrmann SM, Jensen MD, Jia Q, Jordan KL, Kellogg TA, Khosla S, Koerber DM, Lagnado AB, Lawson, DK, LeBrasseur NK, Lerman LO, McDonald KM, McKenzie TJ, Kirkland JL. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:446-56.
 25. Xu M, Pirtskhalava T, Farr JN, Weigand BM, Palmer AK, Weivoda MM, Inman CL, Ogronnik MB, Hachfeld CM, Fraser DG, Onken JL, Johnson KO, Verzosa GC, Langhi LGP, Weigl M, Giorgadze N, LeBrasseur NK, Miller JD, Jurk D, Kirkland JL. Senolytics improve physical function and increase lifespan in old age. *Nat Med*. 2018;24(8):1246-56.
 26. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, Sajed T, Johnson D, Li C, Sayeeda Z, Assempour N, Iynkkaran I, Liu Y, Maciejewski A, Gale N, Wilson A, Chin L, Cummings R, Le D, Wilson M. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D1074-82.
 27. Yosef R, Pilpel N, Tokarsky-Amiel R, Biran A, Ovadya Y, Cohen S, Vadai E, Dassa L, Shahar E, Condiotti R, Ben-Porath I, Krizhanovsky V. Directed elimination of senescent cells by inhibition of BCL-W and BCL-XL. *Nat Commun*. 2016;7:11190.
 28. Colucci M, Revandkar A, Alimonti, A (2020) New ALK inhibitor senolytic drugs (fondazione per l'istituto oncologico di ricercar) Patent.
 29. Cho SH, Chen JA, Sayed F, Ward ME, Gao F, Nguyen TA, Krabbe G, Sohn PD, Lo I, Minami S, Devidze N, Zhou Y, Coppola G, Gan L. SIRT1 deficiency in microglia contributes to cognitive decline in aging and neurodegeneration via epigenetic regulation of IL-1 β . *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2015;35(2):807-18.
 30. Fuhrmann-Stroissnigg H, Ling YY, Zhao J, McGowan SJ, Zhu Y, Brooks RW, Rassi D, Gregg SQ, Stripay JL, Dorransoro A, Corbo L, Tang P, Bukata C, Ring N, Giacca M, Li X, Tchkonina T, Kirkland JL, Niedernhofer LJ, Robbins PD. Identification of HSP90 inhibitors as a novel class of senolytics. *Nat Commun*. 2017;8(1):422.
 31. Tse C, Shoemaker AR, Adickes J, Anderson MG, Chen J, Jin S, Johnson EF, Marsh KC, Mitten MJ, Nimmer P, Roberts L, Tahir SK, Xiao Y, Yang X, Zhang H, Fesik S, Rosenberg SH, Elmore SW. ABT-263: A Potent and Orally Bioavailable Bcl-2 Family Inhibitor. *Cancer Res*. 2008;68(9):3421-8.
 32. Oszvari B, Nuttall JR, Sotgia F, Lisanti MP. Azithromycin and Roxithromycin define a new family of «senolytic» drugs that target senescent human fibroblasts. *Aging*. 2018;10(11):3294-307.
 33. Triana-Martínez F, Picallos-Rabina P, Da Silva-Álvarez S, Pietrocola F, Llanos S, Rodilla V, Soprano E, Pedrosa P, Ferreirós A, Barradas M, Hernández-González F, Lalinde M, Prats N, Bernadó C, González P, Gómez M, Ikonopoulou MP, Fernández-Marcos PJ, García-Caballero T, Collado M. Identification and characterization of Cardiac Glycosides as senolytic compounds. *Nat Commun*. 2019;10(1):4731.
 34. Rosas-González VC, Téllez-Bañuelos MC, Hernández-Flores G, Bravo-Cuellar A, Aguilar-Lemarroy A, Jave-Suárez LF, et al. Differential effects of alliin and allicin on apoptosis and senescence in luminal A and triple-negative breast cancer: Caspase, $\Delta\Psi_m$, and pro-apoptotic gene involvement. *Fundam Clin Pharmacol*. 2020;34(6):671-86.
 35. Dörr JR, Yu Y, Milanovic M, Beuster G, Zasada C, Däbritz JHM, et al. Synthetic lethal metabolic targeting of cellular senescence in cancer therapy. *Nature*. 2013;501(7467):421-5.
 36. Liu X, Wang Y, Zhang X, Gao Z, Zhang S, Shi P, Zhang X, Song L, Hendrickson H, Zhou D, Zheng G. Senolytic activity of piperlongumine analogues: Synthesis and biological evaluation. *Bioorg Med Chem*. 2018;26(14):3925-38.
 37. Yang D, Tian X, Ye Y, Liang Y, Zhao J, Wu T, Lu N. Identification of GL-V9 as a novel senolytic agent against senescent breast cancer cells.

- Life Sci. 2021;272:119196.
38. Li W, He Y, Zhang R, Zheng G, Zhou D. The curcumin analog EF24 is a novel senolytic agent. *Aging*. 2019;11(2):771-82.
 39. Zhu Y, Doornebal EJ, Pirtskhalava T, Giorgadze N, Wentworth M, Fuhrmann-Stroissnigg H, Niedernhofer LJ, Robbins PD, Tchkonia T, Kirkland JL. New agents that target senescent cells: the flavone, fisetin, and the BCL-XL inhibitors, A1331852 and A1155463. *Aging*. 2017;9(3):955-63.
 40. Cho HJ, Yang EJ, Park JT, Kim JR, Kim EC, Jung KJ, et al. Identification of SYK inhibitor, R406 as a novel senolytic agent. *Aging*. 2020;12(9):8221-40.
 41. Cherif H, Bisson DG, Mannarino M, Rabau O, Ouellet JA, Haglund L. Senotherapeutic drugs for human intervertebral disc degeneration and low back pain. *eLife*. 2020;9:e54693.
 42. Justice JN, Nambiar AM, Tchkonia T, LeBrasseur NK, Pascual R, Hashmi SK, Prata L, Masternak MM, Kritchevsky SB, Musi N, Kirkland JL. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019;40:554-63.
 43. El-Nimri NW, Moore SM, Zangwill LM, Proudfoot JA, Weinreb RN, Skowronska-Krawczyk D, Baxter SL. Evaluating the neuroprotective impact of senolytic drugs on human vision. *Sci Rep*. 2020;10 (1):21752.
 44. Clinicaltrials.gov. 2022. Disponible en <https://clinicaltrials.gov/>
 45. Olascoaga-Del Angel KS, Gutierrez H, Königsberg M, Pérez-Villanueva J, López-Diazguerrero NE. Exploring the fuzzy border between senolytics and senomorphics with chemoinformatics and systems pharmacology. *Biogerontology*. 2022;23(4):453-71.

EL PROTEOSOMA: SU INTERREGULACIÓN CON EL CITOESQUELETO DE ACTINA Y SUS ALTERACIONES EN PATOLOGÍAS*

David Martínez Pastor, Karla A. Gómez Ceja, Marcela Sosa Garrocho y Marina Macías Silva

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

RESUMEN

La proteostasis u homeostasis de las proteínas es un proceso importante para la función normal de las células, en el cual la degradación de proteínas es clave. El Sistema Ubicuitina-Proteosoma (UPS) es uno de los principales mecanismos a cargo de la degradación de múltiples proteínas celulares. El funcionamiento adecuado y eficiente del UPS depende de una fuerte y estricta regulación en su ensamblado. Cambios en la polaridad celular y en la dinámica del citoesqueleto de actina se relacionan con la regulación en la estabilidad de las proteínas, al controlar a algunos componentes del UPS. Esta revisión resume y analiza la información reciente sobre la interregulación del proteosoma con la dinámica del citoesqueleto de actina con el fin de entender su relevancia en la homeostasis celular. Además, incluye evidencia de que el mal funcionamiento del UPS conduce al desarrollo de diversas enfermedades humanas, por lo que actualmente el proteosoma se considera un importante blanco terapéutico.

ABSTRACT

The proteostasis or protein homeostasis is an important process for normal cellular function in which the protein degradation is crucial. The Ubiquitin-Proteasome System (UPS) degrades many proteins in cells. UPS efficient function depends on a tight regulation of UPS assembly. Recently, changes on cell polarity and actin cytoskeleton dynamics have been shown to be related to protein stability regulation by controlling some UPS components. This review describes and analyzes recent information on the interregulation between the proteasome and actin cytoskeleton dynamic to understand its relevance in cellular homeostasis. Furthermore, it gives evidence UPS malfunction leads to the development of various human diseases; thus, the proteosome is currently considered an important therapeutic target.

INTRODUCCIÓN

La proteostasis u homeostasis del proteoma (proteínas totales de la célula) es un proceso que mantiene el buen funcionamiento de las proteínas y de las células. La proteostasis implica complejos procesos de regulación que influyen en el destino de una proteína desde su síntesis hasta su degradación. En la proteostasis, las chaperonas y moléculas acompañantes son proteínas que participan en la regulación de la síntesis de proteínas

y en los procesos postraduccionales, así como en el plegamiento, el ensamblado de complejos y en los procesos de degradación de las proteínas. La degradación de proteínas es un proceso esencial para el buen funcionamiento celular y es llevada a cabo en organismos eucariotas por diferentes mecanismos; uno de los principales es el sistema ubiquitina-proteosoma (UPS, del inglés *ubiquitin-proteasome system*). El UPS no solo es esencial para la homeostasis general de las proteínas (proteostasis) y de los aminoácidos, sino que

PALABRAS

CLAVE:

Sistema Ubicuitina-Proteosoma (UPS), citoesqueleto de actina, estabilidad de proteínas, proteosoma.

KEY WORDS:

Ubiquitin-Proteasome System (UPS), actin cytoskeleton, protein stability, proteosome.

además controla una gran cantidad de procesos celulares tan esenciales como el ciclo celular, la replicación del DNA (del inglés, *deoxyribonucleic acid*), la transcripción, la transducción de señales y las respuestas al estrés, entre otras. El UPS es crucial para la homeostasis celular, ya que su mal funcionamiento contribuye al desarrollo de diversas enfermedades humanas, como son el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas y las infecciosas, entre otras. La inhibición de la función del proteosoma mediante compuestos químicos puede desencadenar diferentes mecanismos que inducen muerte celular; sin embargo, algunos inhibidores sirven también como herramientas para estudiar y comprender diversos aspectos de la fisiología celular y de los mecanismos implicados en el desarrollo de algunas enfermedades relacionadas con el mal funcionamiento del proteosoma.

El sistema UPS reconoce a las proteínas que han sido modificadas químicamente por ubiquitinación, un proceso que se lleva a cabo a través de varias reacciones químicas en forma ordenada y secuencial, catalizadas por enzimas que activan y fijan a una o más proteínas de ubiquitina a una proteína blanco; cabe señalar que la ubiquitina es una proteína globular pequeña de 8 kDa, que es ubicua en los eucariontes. La unión covalente de la ubiquitina o de polímeros de ubiquitina a las proteínas blanco puede causar su relocalización a diferentes sitios en la célula, modificar su actividad, o bien promover o evitar uniones entre proteínas, aunque principalmente es considerada como una señal para la degradación de las proteínas a través del proteosoma.

El proteosoma es un gran complejo proteico, compuesto principalmente por dos subcomplejos diferentes: el 20S y el 26S, en donde la S es la abreviatura de *Svedberg* que corresponde al coeficiente de sedimentación de una partícula o macromolécula; S es una unidad de medida de tamaño que se utiliza en la centrifugación. La localización subcelular del proteosoma depende del estado fisiológico de la célula y se distribuye tanto en el citoplasma como en el núcleo. Además, diversas modificaciones postraduccionales (PTMs, del inglés *post-translational modification*), es decir, la adición covalente de diferentes grupos químicos, regulan al proteosoma para su adecuado ensamblado y funcionamiento. En el 2004, el Premio Nobel fue otorgado a los descubridores de la ubiquitinación, los investigadores Aaron Ciechanover, Avram Herskó e Irwin Rose. Este reconocimiento deja clara la importancia de este proceso.

Las células pueden presentar diferentes morfologías, así como una distribución diferencial de las moléculas presentes en su membrana plasmática

(polaridad celular), dependiendo del tejido al que pertenezcan. La morfología y la polaridad celular dependen de la organización de su citoesqueleto, que es una compleja red de proteínas que pueden organizarse en diferentes estructuras tridimensionales. En particular, el citoesqueleto de actina está formado principalmente por la forma filamentosa de la proteína actina (F-actina), que es la forma polimérica de la actina. La actina es una proteína globular (G-actina) que se puede organizar en polímeros (F-actina) de diferentes longitudes. Reportes recientes muestran que el UPS puede controlar la polaridad celular al regular la dinámica del citoesqueleto de actina, es decir, su transición entre los estados de G-actina y F-actina. Además, los cambios en la dinámica del citoesqueleto de actina se relacionan con la regulación de la estabilidad de ciertas proteínas, como por ejemplo, la F-actina puede secuestrar a ligasas de ubiquitina tipo E3, que son enzimas que catalizan la ubiquitinación, impidiendo así la poliubiquitinación y la degradación de sus proteínas blanco. Por lo tanto, este artículo se ha enfocado en una de las áreas menos estudiadas del UPS que implica la interregulación del proteosoma con el citoesqueleto de actina, así como en describir la relación que existe entre las alteraciones en el funcionamiento del proteosoma y el desarrollo de algunas enfermedades.

Sistema Ubiquitina-Proteosoma (UPS)

El UPS es un sistema complejo que actúa mediante una serie de enzimas específicas que activan y unen moléculas de ubiquitina a una proteína blanco, mediante el proceso de ubiquitinación. La ubiquitinación consiste en la unión covalente de una molécula de ubiquitina a un residuo de lisina (Lys o K) presente en una proteína blanco, a través de reacciones químicas catalizadas por las enzimas E1, E2 y E3 que activan y transfieren a las moléculas de ubiquitina de una a otra hasta que llega a la proteína blanco, que es la que será reconocida por el proteosoma para su degradación. La ubiquitinación se puede presentar como monoubiquitinación (unión de una sola molécula de ubiquitina), multi-monoubiquitinación (unión de varias ubiquitinas a distintos sitios) o poliubiquitinación (unión de una cadena de poliubiquitinas de diferente longitud) (Fig. 1). La principal señal de degradación de una proteína por el proteosoma es la formación de cadenas de poliubiquitina unidas a la proteína blanco; sin embargo, en algunos casos, la monoubiquitinación de la proteína blanco puede ser una marca suficiente para el reconocimiento de las proteínas ubiquitinadas por el proteosoma. De esta manera, el proteosoma funciona como

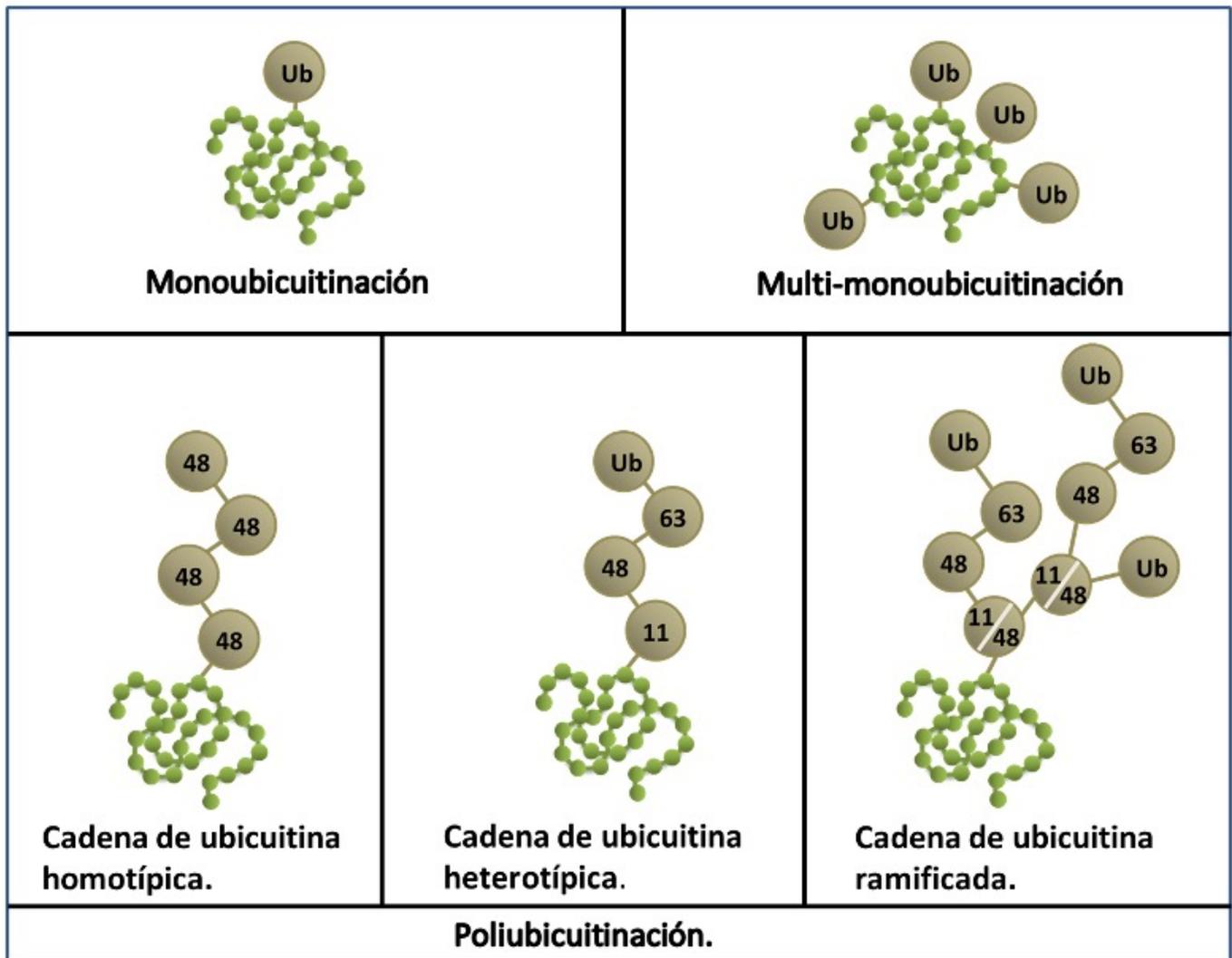


Figura 1. Representación esquemática de los diferentes tipos de ubiquitinación que puede presentar una proteína blanco. Las modificaciones de los sustratos van desde la adición de una sola molécula de ubiquitina (monoubicuitinación) hasta complejas cadenas poliméricas de ubiquitina (poliubiquitinación) y los diferentes tipos de ubiquitinación suelen provocar distintos efectos en las proteínas modificadas.

un modulador del proteoma eucariota y degrada numerosas proteínas reguladoras, así como polipéptidos dañados o mal plegados (1).

En la mayoría de las proteínas blanco se ha determinado que la primer ubiquitina de la cadena de poliubiquitinas es conjugada, a través de su residuo de glicina 76 (Gly76 o G76) de su extremo C-terminal, con el grupo amino (α -NH₂) libre de un residuo de lisina presente dentro de la cadena polipeptídica blanco o sustrato (2). La poliubiquitinación inicia cuando el extremo C-terminal de una segunda molécula de ubiquitina se une covalentemente a una de las siete lisinas (K6, K11, K27, K29, K33, K48, K63) presentes en la primer molécula de ubiquitina unida a la proteína blanco. Este proceso de adición de ubiquitinas se repite

sucesivamente para generar cadenas de poliubiquitina de diferente longitud unidas a las proteínas blanco (2). La poliubiquitinación generada por la unión de varias ubiquitinas, a través de sus K48 o sus K29, es la que está asociada principalmente con la degradación de proteínas vía el proteosoma (2).

En el UPS, la ubiquitina se activa primero por la enzima activadora de ubiquitina (E1) en presencia de ATP (adenosín trifosfato); posteriormente, la ubiquitina se transfiere desde la enzima E1 a la enzima conjugadora de ubiquitina E2. La enzima E2 transporta, transitoriamente, la molécula de ubiquitina activada y la puede transferir directamente a la proteína blanco, la cual está específicamente unida a un miembro de la familia de las proteínas

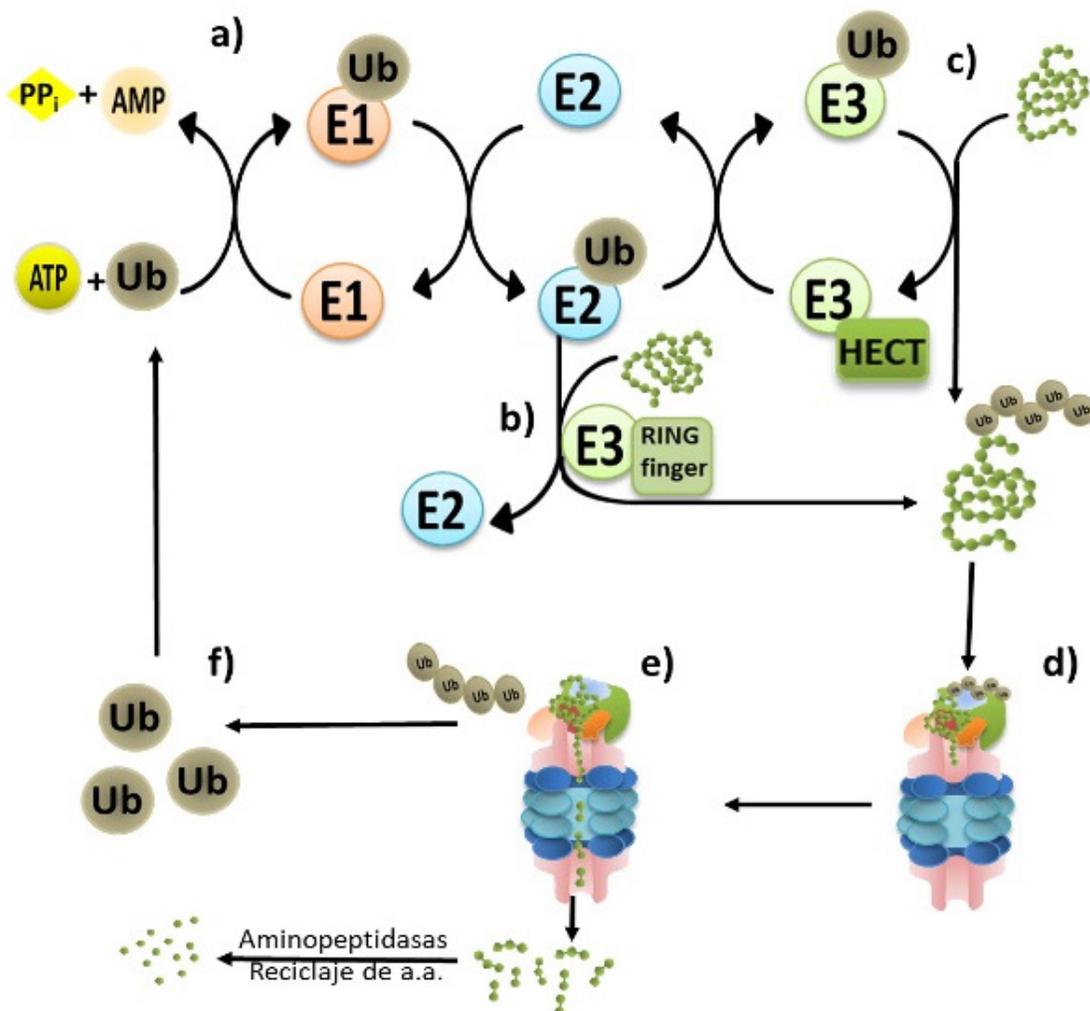


Figura 2. El Sistema Ubicuitina-Proteosoma (UPS). **a)** La ubiquitina (Ub) es primero activada por la enzima E1 activadora de Ub en presencia de ATP; posteriormente, la Ub es transferida de E1 a la E2 conjugadora de Ub. **b)** Las ligasas E3 de Ub de la familia RING finger reclutan a E2 y a un sustrato para transferir la Ub de E2 al sustrato. **c)** Para las ligasas E3 de Ub tipo HECT, la catálisis involucra la unión covalente de la Ub a la E3 antes de la unión sustrato. **d)** Los sustratos ubiquitinados interactúan con múltiples receptores para Ub en el proteosoma. **e)** En este acoplamiento el sustrato o uno de sus extremos está más cercano a la entrada del proteosoma, acelerando el inicio de la translocación y la consiguiente degradación en péptidos cortos que luego se descomponen en aminoácidos por las aminopeptidasas (APP). Las moléculas de Ub son eliminadas del sustrato por las enzimas deubiquitininas (DUB) antes de la degradación del sustrato en el proteosoma. **f)** Las moléculas de Ub libres se reciclan para otra ronda de ubiquitinación.

conocidas como ligasas de ubiquitina E3 (Fig. 2). Esto ocurre cuando la enzima E3 pertenece a la familia de ligasas tipo *RING finger*; así la ligasa E3 transfiere la ubiquitina activada de E2 a un residuo de lisina de la proteína blanco o a una ubiquitina de la cadena de poliubiquitinas. Dentro este proceso de marcaje de las proteínas, un punto importante es el reconocimiento específico de la proteína blanco por una de la amplia variedad de enzimas tipo E3, de las cuales se han identificado más de 600 isoformas en humanos. En el caso de las ligasas E3 que contienen un dominio HECT, la ubiquitina

activada se transfiere primero a la ligasa E3, antes de conjugarse con el sustrato unido a E3. Este mecanismo de tres pasos inicia en todas las reacciones de ubiquitinación conocidas, independientemente de si la ubiquitina unida a la proteína blanco promoverá su proteólisis a través del proteosoma, su endocitosis, o algún otro destino (3).

La proteína blanco, una vez ubiquitinada, se une al complejo del proteosoma 26S y ahí se degrada en péptidos cortos; éstos se liberan y posteriormente se descomponen en aminoácidos por acción de las aminopeptidasas (APP), las cuales son enzimas que

cortan los enlaces peptídicos entre los aminoácidos, y finalmente los aminoácidos son reciclados. Las moléculas de monoubiquitina y poliubiquitina suelen ser eliminadas de la proteína blanco en el proteosoma, por enzimas deubiquitinasas (DUBs), justo antes de la degradación del polipéptido. Con relación a esto, la ubiquitinación puede modularse mediante aproximadamente 100 diferentes DUBs que eliminan o recortan las cadenas de ubiquitina de la proteína ubiquitinada, permitiendo así un reciclaje de las moléculas de ubiquitina (4, 5).

Estructura, ensamblado y localización subcelular del proteosoma

El proteosoma eucariótico 26S es un gran complejo proteico de aproximadamente 2.5 mega daltones (MDa), conformado por múltiples subunidades que degradan a las proteínas previamente marcadas con ubiquitina en la célula. Este complejo proteolítico consta de dos subcomplejos diferentes: la partícula del núcleo 20S (CP, del inglés *core particle*) y la partícula reguladora 19S (RP, del inglés *regulatory particle*). La RP puede estar posicionada en uno o

ambos extremos de la CP, incorporando al proteosoma una estructura de cubierta o tapa simple (RP1-CP) o de tapa doble (RP2-CP), respectivamente (Fig. 3) (3). La CP contiene los sitios proteolíticos del proteosoma; mientras que la RP funciona para reconocer, desplegar, desubiquitinar y luego translocar a la proteína blanco a la cámara interna de degradación de la CP. Cabe mencionar que aunque no se ensamble el complejo 26S, el proteosoma tiene actividad catalítica pero no reconoce a las proteínas ubiquitinadas.

La RP comprende dos subcomplejos, la base y la tapa. La base se conforma por tres subunidades (no-ATPasas): la proteína Rpn2, las subunidades motoras Rpt1-Rpt6 y las subunidades de unión a ubiquitina Rpn1 y Rpn13, las cuales proporcionan múltiples sitios de unión para la ubiquitina y para las proteínas similares a la ubiquitina (UBL, del inglés ubiquitin-like proteins); mientras que la tapa se encuentra conformada por las proteínas Rpn3, Rpn5, Rpn6, Rpn7, Rpn8, Rpn9, Rpn12 y Sem, y la DUB Rpn11. El receptor de ubiquitina Rpn10 se encuentra junto con la tapa, pero no se considera parte de la base ni de la tapa, sino que sirve de puente entre

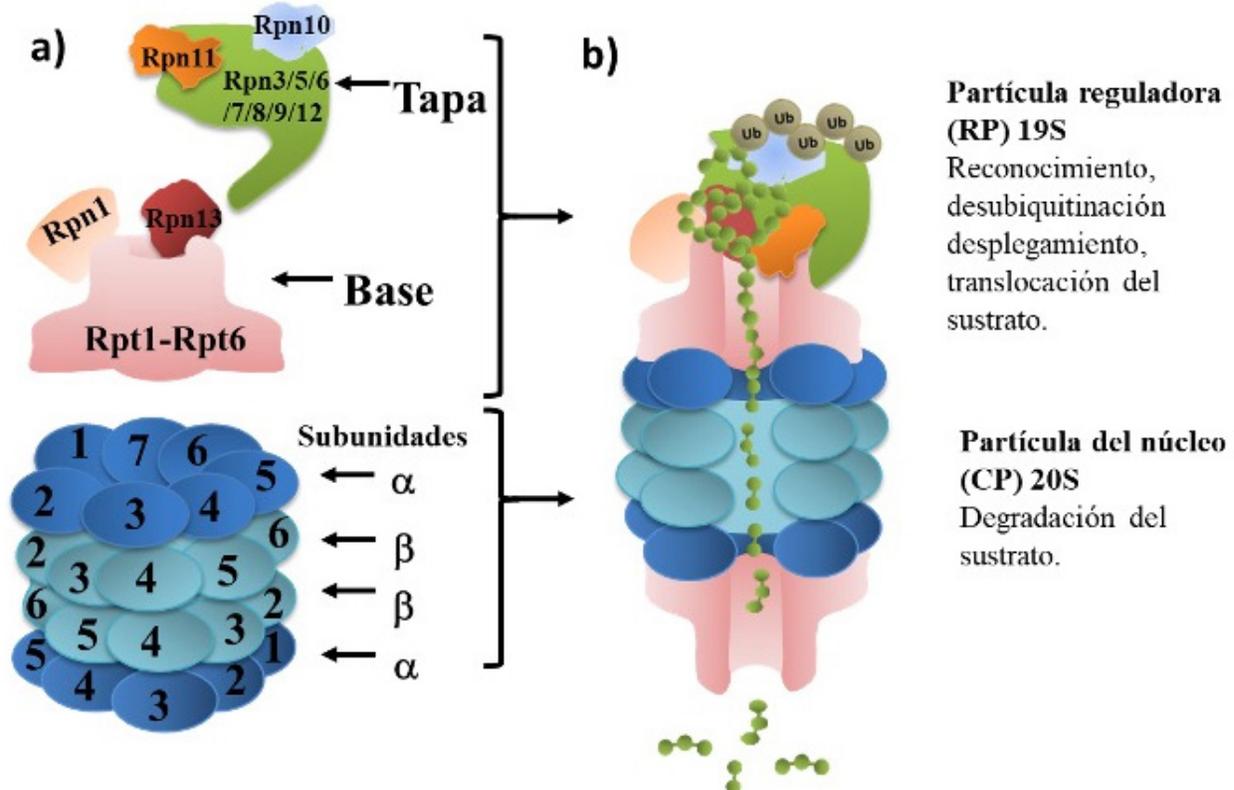


Figura 3. Características estructurales del proteosoma. a) El proteosoma 26S se conforma por dos subcomplejos, las subunidades de la tapa y de la base (parte superior), las cuales a su vez están conformadas por la interacción de varias proteínas. El anillo catalítico está conformado en su mayoría por las subunidades α y β . **b)** En el proteosoma maduro, la partícula reguladora (RP) 19S y la partícula del núcleo (CP) 20S presentan funciones específicas.

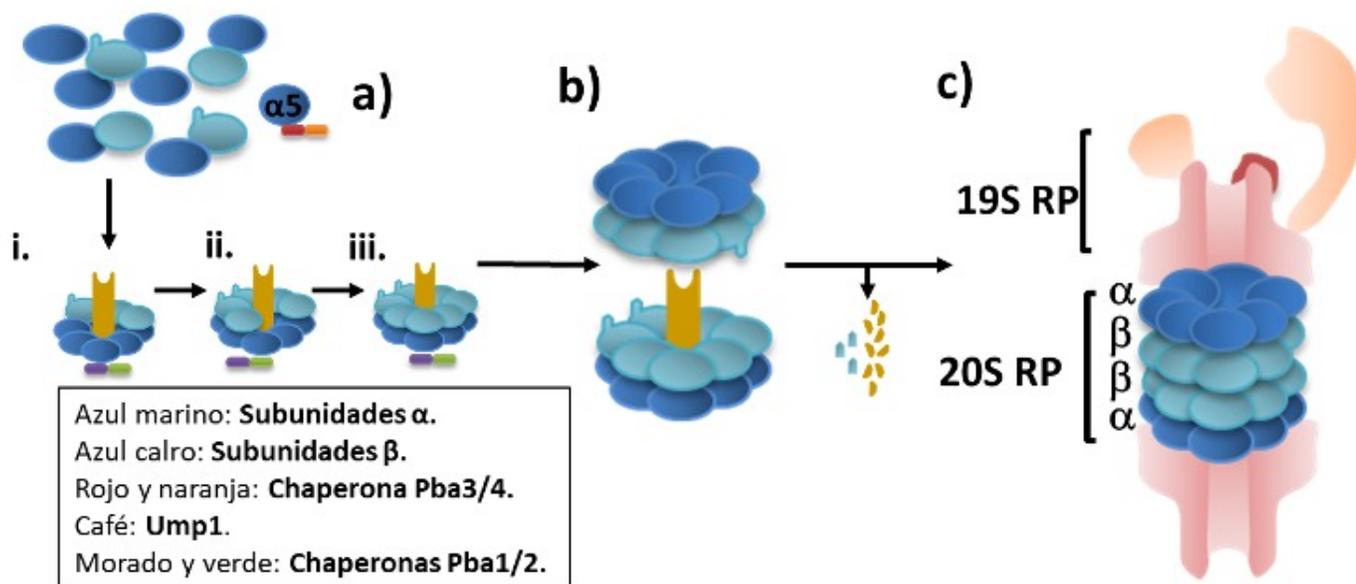


Figura 4. Ensamblado del proteosoma 20S. **a)** Formación del anillo α y del anillo β : Un anillo α se forma con la ayuda de la chaperona Pba3/Pba4 (específicamente a la subunidad $\alpha 5$). El anillo α sirve de plataforma para el ensamblado del anillo β . **i.** El complejo intermediario 15S contiene un anillo α completo, las subunidades $\beta 2, \beta 3, \beta 4$ y dos chaperonas: Pba1/Pba2 (morado y verde) y Ump1 (café). **ii.** El complejo intermediario $\beta 7$ está compuesto por un anillo α completo, un anillo β incompleto (sin la subunidad $\beta 7$), Pba1/Pba2 y Ump1. **iii.** La mitad del proteosoma tiene un anillo α y un anillo β completos, pero todavía está asociado con las chaperonas Pba1/Pba2 y Ump1. **b)** La dimerización de los semiproteosomas forman el preholoproteosoma que todavía es inmaduro. En el proteosoma maduro se produce el procesamiento autocatalítico de los propéptidos de la subunidad β y la degradación de la chaperona Ump1. Las chaperonas Pba1/Pba2 se liberan al madurar el proteosoma. **c)** Este proceso produce un CP funcional capaz de degradar a las proteínas ubiquitinadas. La subunidad 19S RP se sitúa a los extremos de la subunidad 20S CP en forma de un barril compuesto de dos subunidades α y dos subunidades β .

ambos subcomplejos para atrapar a los sustratos proteicos para ejercer la fuerza de tracción mecánica para el desdoblamiento y posteriormente para translocar a la proteína desdoblada a la partícula del núcleo (6).

En la estrecha cámara proteolítica del CP se produce la degradación de las proteínas blanco; ésta está conformada de un cilindro en forma de barril que contiene subunidades α y β dispuestas en cuatro anillos heteroheptaméricos apilados. Los dos anillos α exteriores funcionan como una puerta que impide el acceso incontrolado a la cámara proteolítica dentro de los dos anillos β . La puerta está formada por las colas aminoterminales (N) fuertemente entrelazadas de las subunidades α , que bloquean la entrada de sustratos. Entre las siete subunidades β , sólo $\beta 1, \beta 2$ y $\beta 5$ tienen actividad proteolítica: $\beta 1$ del tipo caspasa (enzima que corta a las proteínas en los enlaces peptídicos después de los residuos de ácido aspártico), $\beta 2$ del tipo tripsina (enzima que corta a las proteínas en los enlaces peptídicos después de los residuos de lisinas o argininas) y $\beta 5$ del tipo quimotripsina (enzima que corta a las proteínas preferentemente en los enlaces peptídi-

cos antes de residuos hidrofóbicos como tirosina, triptófano y fenilalanina) (6). El ensamblado del proteosoma es un proceso complejo que involucra una serie de pasos que incluyen la formación del anillo α y el anillo β , la dimerización del proteosoma medio y su maduración (Fig. 4). La estructura del CP está conformada por las subunidades α y β , que se sintetizan como polipéptidos libres (6, 7).

El proteosoma 26S es responsable de la degradación de proteínas tanto en el citosol como en el núcleo; sin embargo, el proteosoma también se ha encontrado asociado con los centrosomas, con algunos elementos del citoesqueleto (por ejemplo, con los filamentos intermedios, filamentos de actina y complejos de actina-miosina) y en la superficie exterior del retículo endoplásmico y de la envoltura nuclear. En mamíferos se ha encontrado que los proteosomas son transportados lentamente del citosol al núcleo a través de la envoltura nuclear intacta, pero son llevados principalmente al núcleo durante la mitosis, cuando la envoltura nuclear se desintegra y cuando se vuelve a ensamblar (8, 9).

La localización del proteosoma depende del tipo de célula, de la fase del ciclo celular y de las con-

diciones metabólicas; por ejemplo, en la levadura *S. pombe* en fisión, el proteosoma se localiza en la periferia nuclear durante toda la mitosis, mientras que se dispersa en el núcleo durante la primera división meiótica. Sin embargo, el proteosoma se observa en la interfaz entre los dos núcleos durante la segunda división meiótica (10). La proporción relativa del proteosoma nuclear/citoplásmico varía mucho y probablemente depende del tipo de célula, así como de las condiciones de crecimiento, la densidad celular, la fijación y el método de ensayo utilizado para su detección (11).

El proteosoma está distribuido por toda la célula y desempeña funciones importantes en ciertos centros proteolíticos dentro de la célula, como por ejemplo en el centrosoma, que es la estructura en donde se inicia la nucleación para el ensamblado de los microtúbulos, los cuales son componentes del citoesqueleto formados por polímeros de la proteína tubulina. Muchas veces las proteínas celulares destinadas a la degradación son depositadas en el centrosoma a través del sistema de transporte mediado por microtúbulos (11, 12).

El proteosoma es responsable también de la degradación de proteínas en el núcleo y su localización nuclear se debe a que algunas de las subunidades o contienen señales de localización nuclear (NLS, del inglés *nuclear localization signals*). En el núcleo, el proteosoma puede asociarse con estructuras denominadas cuerpos PML (del inglés, *promyelocytic myeloid leukemia*). Los cuerpos PML son estructuras enriquecidas con la proteína PML, presentes en el núcleo y en la zona pericentrosomal del citoplasma, que pueden funcionar como centros proteolíticos de la célula ya que están enriquecidos de componentes del UPS. En condiciones de una proteólisis deteriorada, el proteosoma y las proteínas ubicuitinadas se acumulan aún más en estos lugares, formando agregados proteicos organizados denominados agregosomas (12).

Vías de señalización y modificaciones postraduccionales que controlan al proteosoma

Poco se sabe sobre la regulación del proteosoma por distintas vías de señalización. Sin embargo, numerosos estudios realizados en diferentes tipos de células, indican que varias subunidades del proteosoma son modificadas por PTMs, pero en el caso de muchas de ellas ni siquiera se ha descifrado su efecto sobre el proteosoma, ni se ha identificado el sitio o la subunidad modificados. Por ejemplo, en la levadura, la localización del proteosoma cambia drásticamente durante el envejecimiento, posiblemente en respuesta a la alteración de los requisitos de actividad del proteosoma, mientras

que las células jóvenes en división son capaces de relocalizar eficientemente a los proteosomas del núcleo al citoplasma y de formar gránulos de almacenamiento de proteosomas (PSG del inglés, *proteasome storage granules*) que son estructuras citoplasmáticas similares a los agregados de proteínas dañadas. En contraste, las células viejas en división son menos eficientes en la relocalización del proteosoma y tienen menos PSG. Estos cambios en la localización del proteosoma se relacionan con la acetilación N-terminal de sus subunidades, por las N-acetil-transferasas (13). En las enfermedades neurodegenerativas es común la formación de agregados proteicos anormales y tóxicos, que se consideran el factor principal de la aparición y progresión de estas enfermedades. Las neuronas envejecidas presentan un marcado aumento de los niveles de proteínas agregadas, lo que puede conducir a un aumento de la muerte celular en regiones específicas del cerebro (14).

Diversas enzimas, como algunas cinasas (catalizan la fosforilación o transferencia de grupos fosfato del ATP a moléculas blanco como las proteínas) y fosfatasas (catalizan la desfosforilación o remoción de grupos fosfato de moléculas fosforiladas como las proteínas) regulan al proteosoma para su adecuado ensamblado. Estas enzimas pueden formar parte de complejos reguladores que interactúan con el proteosoma y que dan lugar a complejos proteosómicos funcionalmente distintos. En este sentido, el interferón gamma regula el aumento de la función de tres subunidades catalíticas del proteosoma 20S, mientras que disminuye el nivel funcional del proteosoma 26S al desestabilizarlo por la desfosforilación de la subunidad C8 (15).

No está del todo claro si la fosforilación diferencial de las subunidades del proteosoma modula su actividad y si de esta manera también se regula la degradación de las proteínas. Lo que se conoce es que la fosforilación es esencial para el ensamblado del RP con el CP. Una de las primeras cinasas que se reportó que fosforilaba a las subunidades del proteosoma es la proteína cinasa dependiente del AMP cíclico (PKA), específicamente a la serina 120 (S120) de la subunidad motora Rpt6, la cual es desfosforilada por la proteína fosfatasa 1- γ (PP1 γ) (15). En este sentido, en la enfermedad de Huntington, una enfermedad neurodegenerativa causada por la expansión de una repetición de la secuencia CAG (C=Citocina, A=Adenina, G=Guanina) en el gen de la Huntingtina (HTT), se produce una regulación anormal de la vía del cAMP/PKA. Por lo tanto, una menor actividad de la PKA se asocia con el deterioro del proteosoma; dado que las subunidades reguladoras de la PKA (PKA-Rs) son sustratos del proteosoma, el dete-

rioro del proteosoma provocado por la alteración en el gen HTT causa la acumulación de PKA-Rs y en consecuencia, se inhibe la actividad de la PKA. Por el contrario, la activación de la PKA aumenta la fosforilación de la subunidad motora Rpt6, lo cual regula al proteosoma 26S, posiblemente facilitando la interacción entre Rpt6 y la subunidad $\alpha 2$ de CP (16). Por otro lado, la fosforilación de la proteína Rpn6, que es parte de la tapa de la RP, se asoció con un aumento en los niveles del proteosoma 26S, especialmente del RP-CP, lo que coincide con la función propuesta de Rpn6 como mediador de la asociación RP-CP (17). El primer indicio de que el ensamblado de las subunidades del RP podría estar altamente regulado se logró mediante la identificación de una chaperona tipo RAC (del inglés, *RP assembly chaperones*), llamada Adc17, que ensambla la RP de la levadura. Adc17 fue identificada como un potente supresor de los defectos del proteosoma causados por una mutación en Rpt6 del tipo termosensible; es decir que solo se presenta un fenotipo en respuesta a cambios en la temperatura. La vía que controla la expresión de Adc17 inducida por el estrés, como el choque térmico y el estrés de retículo endoplasmático (RE), implica la señalización a través de la proteína cinasa de proteínas llamada TOR (del inglés, *target of rapamycin*), la cual es un complejo que responde al estrés y a los niveles de nutrientes necesarios para el crecimiento celular; TOR adapta el metabolismo a las necesidades de la célula, y la disponibilidad de aminoácidos es uno de los desencadenantes de su activación. La inhibición del complejo 1 de TOR (TORC1) es suficiente para aumentar los niveles de Adc17 y esta inducción depende de la proteína cinasa activada por mitógenos (MAP cinasa) llamada Mpk1 (del inglés, *mitogen-activated protein kinase 1*). Además, un aumento coordinado de las RAC, por ejemplo, Nas2, Nas6, Hsm3 y Rpn14, es esencial para aumentar el ensamblado del proteosoma y para la supervivencia de la célula en condiciones difíciles que requieren una mayor capacidad proteolítica. Mpk1 coordina la expresión de las RAC y de las subunidades del proteosoma a nivel transcripcional, para aumentar la abundancia del proteosoma y mejorar la proteólisis. La proteína mTOR de mamíferos y ERK5 (del inglés, *extracellular signal-regulated kinase 5*), también conocida como MAPK7 (homólogo de Mpk1), regulan a las RAC y el ensamblado del proteosoma 26S en las células de mamíferos (3).

La vía del complejo de reconocimiento de dominios transmembranales (TRC, del inglés *TMD recognition complex*) controla la inserción en la membrana de las proteínas ancladas a lípidos y

también se ha propuesto que regula el ensamblado de la CP. La eliminación del TRC40 o de la proteína BAG6, dos componentes del TRC en mamíferos, conduce a defectos en el ensamblado de la CP. Con relación a esto, se ha propuesto que TRC40 y BAG6 pueden facilitar la incorporación de las subunidades β al anillo α o bien estabilizar a los intermediarios del ensamblado de la CP (3).

Por otra parte, un RNA no codificante del tipo microRNA llamado miR-101 también regula el ensamblado del proteosoma. El miR-101 se dirige al RNAm que codifica a la proteína POMP, la chaperona de ensamblado del CP, para disminuir rápidamente sus niveles y así inhibir el ensamblado del proteosoma. El miR-101 es un potente supresor de tumores y sus acciones sugieren una posible relación entre el ensamblado del proteosoma y el cáncer (3). La fosfatasa que contiene un dominio de ubiquitina llamada UBLCP1 (del inglés, *ubiquitin-like domain-containing CTD phosphatase 1*), regula el ensamblado del proteosoma mediante la unión a Rpn1 a través de su dominio UBL, y al desfosforilar a la subunidad Rpt1 de la superfamilia de ATPasa AAA+ (del inglés, *ATPases associated with diverse cellular activities*). Además, UBLCP1 es una fosfatasa del proteosoma que regula el ensamblado del proteosoma nuclear, especialmente la asociación entre el RP y el CP (18, 19). Por otro lado, la ADP-ribosilación es una PTM que implica la transferencia de ADP-ribosa a un sustrato y se ha visto que regula a una proteína de unión al proteosoma, la PI31. La proteína PI31 unida a ADP-ribosa se asocia selectivamente con dos RAC, dp27 y dS5b, para promover el ensamblado del proteosoma 26S (3).

Interregulación entre el proteosoma y el citoesqueleto de actina

La actina es una proteína altamente conservada entre los eucariotas; participa en diversos procesos biológicos, como el transporte de vesículas, la endocitosis, la motilidad celular, la citocinesis y en determinar la forma y la polarización de la célula. La actina funciona en su forma filamentosa (F-actina) y como monómeros globulares (G-actina). La polimerización de la actina en F-actina puede ser iniciada por cualquiera de los dos factores de nucleación principales: 1) las forminas, que inician la formación de filamentos y haces largos y no ramificados de actina, y 2) los complejos Arp2/3 que inducen la formación de mallas ramificadas de filamentos de actina.

Existen tres isoformas de actina en los vertebrados: la esquelética o α -actina, y las no musculares como las β y γ -actinas (20). Aunque la actina

es una de las proteínas más abundantes en el citosol de las células de mamíferos, su presencia en el compartimento nuclear ha tomado relevancia en los últimos años, tras descubrirse que las tensiones celulares inducen la localización nuclear y alteran la estructura de la actina, de manera que su importación y exportación nuclear está altamente regulada. En el núcleo, la actina puede funcionar como monómero o polímero, formando incluso estructuras filamentosas muy largas. Por ejemplo, en la línea celular de fibroblastos embrionarios de ratón NIH3T3 se pueden ensamblar largos filamentos de la actina en estructuras organizadas tipo red dentro de compartimentos nucleares intactos en respuesta a ligandos extracelulares (20). La actina nuclear regula la actividad de las RNA polimerasas, de varios factores de transcripción específicos, de ciertos complejos de remodelación de la cromatina y de las desacetilasas de histonas o HDACs (enzimas que eliminan los grupos acetilo de los residuos de lisina en las histonas), influyendo en la programación transcripcional y en la reparación de daños en el DNA. Además, la actina interviene en el movimiento, en la organización de la cromatina y participa en la meiosis y la mitosis. La estructura y la integridad de la envoltura nuclear y de los compartimentos subnucleares también están reguladas por la actina nuclear (21).

Es posible que tanto en el citoplasma como en el núcleo exista una interacción entre el proteosoma y la actina. De esta manera, la conexión entre la función proteosomal y el citoesqueleto de actina ha sido de interés para algunos grupos de investigación en años recientes. En este sentido, se ha reportado que el UPS regula la dinámica de la actina y controla la polaridad celular. Por ejemplo, en las neuronas, el proteosoma se elimina activamente de los conos de crecimiento para aumentar la acumulación de proteínas que desencadenan la polimerización del citoesqueleto y, por tanto, promueven su extensión. Además, la inhibición del proteosoma desencadena la formación de múltiples axones, por lo que las neuronas pierden su fenotipo polarizado (22, 23). Mientras que en los linfocitos T, la segregación asimétrica del proteosoma en las células hijas es mediada por la proteína de polaridad PKC (cinasa de serinas y treoninas) necesaria para promover su diferenciación (24). En este sentido, los linfocitos llevan a cabo las respuestas humorales mediante el reconocimiento de antígenos fijados en la superficie de las células presentadoras de antígenos, como las células dendríticas foliculares o los macrófagos, formando un dominio conocido como sinapsis inmunitaria. Con relación a esto, Ibañez-Vega *et al.* en el 2019 investigaron si la distribución polarizada del pro-

teosoma y su actividad regulan el establecimiento de una sinapsis inmune funcional, reportando que los linfocitos B en reposo acumulan al proteosoma activo en su centrosoma, que es reclutado a la sinapsis inmune tras la activación (24).

El inmunoproteosoma es importante principalmente en las células del sistema inmune y se encarga de degradar proteínas ubicuitinadas en el citoplasma, principalmente en células expuestas a un estrés oxidativo o a estímulos proinflamatorios. El uso de inhibidores del proteosoma ha ayudado a profundizar en su estudio. La inhibición farmacológica de la actividad quimiotróptica del proteosoma, utilizando MG132 o epoxomicina, induce una acumulación de actina en el centrosoma, impidiendo su desprendimiento del núcleo y su posterior relocalización en la sinapsis inmune junto con los lisosomas. En consecuencia, en estas condiciones, la extracción y presentación de antígenos se ven severamente afectadas. La inhibición de la actividad del proteosoma también se asoció con una disminución del reclutamiento de actina y de los factores Arp2/3 en la membrana sináptica. Esta relación estrecha entre la función proteosomal y la actina conduce a una distribución de las proteínas de señalización en las células B que permite su buen funcionamiento (24).

Existen estudios que relacionan los cambios en la dinámica del citoesqueleto de actina con la regulación en la estabilidad de proteínas relevantes en la señalización y en distintos procesos celulares. En este sentido, Caligaris *et al.* reportaron un hallazgo novedoso sobre la estabilidad de dos co-factores transcripcionales: Ski y SnoN, ambos participan inhibiendo la vía de señalización de la citocina TGF- β . Estas dos proteínas son reguladas diferencialmente por la adhesión celular y por cambios en la dinámica del citoesqueleto de actina en los hepatocitos normales por mecanismos que se sugiere que se pierden en las células de hepatoma. De manera interesante, mientras que la inhibición de la dinámica del citoesqueleto de actina por el tratamiento con citocalasina D (Cyt-D) induce una rápida y fuerte degradación de la proteína Ski, al mismo tiempo promueve la estabilización de la proteína SnoN (Fig. 5) (25, 26). Esta regulación diferencial mediada por el citoesqueleto de actina de las dos proteínas controla diferentes conjuntos de genes responsivos al TGF- β en los hepatocitos normales, mientras que en las células de hepatoma la regulación de la estabilidad de las proteínas Ski y SnoN mediada por la dinámica del citoesqueleto de actina se pierde o se modifica profundamente (27).

Otro estudio interesante describe la regulación mecánica de la glucólisis a través de cambios en la

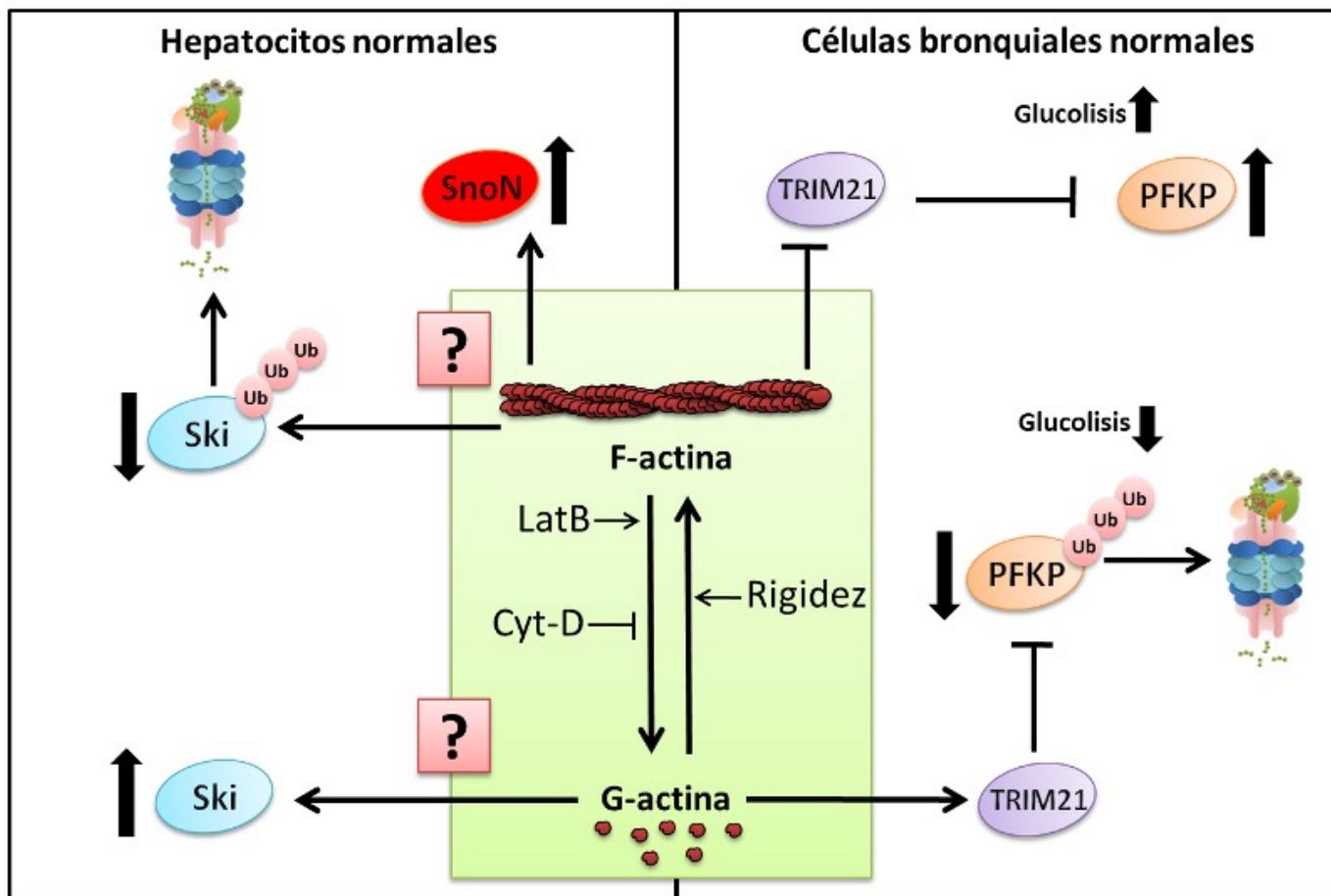


Figura 5. Cambios en la dinámica del citoesqueleto de actina regulan la estabilidad de proteínas y su degradación vía el proteosoma. a) En hepatocitos normales, la modulación de la dinámica del citoesqueleto de actina por el tratamiento con citocalasina D (Cyt-D) induce una rápida y fuerte degradación de la proteína Ski (cofactor transcripcional), mientras que se estabiliza la proteína SnoN (cofactor transcripcional). Promover un estado de G-actina conlleva a un aumento de la estabilidad de Ski. Sin embargo, el mecanismo molecular de cómo se llevan a cabo estos fenómenos no se conoce (signos de interrogación). **b)** Mecanismo molecular que regula la glicólisis por procesos mecánicos, la formación de la F-actina secuestra espacialmente a la ligasa E3 de ubiquitina TRIM21, reduciendo el acceso a su sustrato, la enzima PFKP, lo que resulta en una glucólisis elevada. En superficies de adhesión suaves que permiten la relajación del citoesqueleto de actina, la ligasa E3 se libera, la PFKP se degrada y disminuyen las tasas glucolíticas. Es interesante que estos mecanismos tanto en **a)** como en **b)** se pierdan en las células cancerosas.

arquitectura del citoesqueleto y mediante la degradación de la enzima fosfofructocinasa (PFK), específicamente la isoforma de PFKP, la cual es modulada por la ligasa E3 de ubiquitina llamada TRIM21. Esta ligasa E3 es una proteína que contiene un motivo tripartito, es decir que contiene tres dominios: un dominio *RING finger*, un dominio *B-box zinc finger* y una región *coiled-coil*. Este reporte muestra que la formación de la F-actina y de las fibras de estrés permite secuestrar espacialmente a TRIM21, reduciendo así su acceso a sustratos como la PFKP, lo cual resulta en un aumento sostenido de la glucólisis. En ciertas condiciones mecánicas como es la adhesión de células a sustratos suaves que per-

miten la relajación del citoesqueleto de actomiosina (asociación de la proteína miosina a la F-actina), la ligasa TRIM21 se libera, la PFKP se degrada y, por lo tanto, se reducen las tasas glucolíticas. Mientras que en las células transformadas de cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLCs), la regulación mecánica de la glicólisis se pierde por la presencia de haces gruesos de F-actina que resisten los cambios en las señales mecánicas extracelulares (28). De esta manera, el control de la degradación de proteínas mediante el secuestro de ligasas E3 por el citoesqueleto puede ser un mecanismo generalizado de la proteostasis fisiológica que se altera durante la enfermedad (29).

Alteraciones del proteosoma asociadas a patologías

Las proteínas actúan en una manera espacio-temporal muy precisa y el UPS es parte central de su regulación. La disfunción de este sistema favorece el progreso de diversas enfermedades humanas como el cáncer, las enfermedades neurodegenerativas e infecciosas, el síndrome metabólico, los desórdenes autoinmunes e inflamatorios, y las distrofias musculares, entre otros padecimientos. El UPS, además de ejercer un control en la abundancia de las proteínas, identifica y destruye proteínas aberrantes o con defectos en su plegamiento que pueden ser tóxicas para la célula. Los dos efectos más observados y desencadenados por un mal funcionamiento del proteosoma son la estabilización o acumulación de una proteína blanco (ganancia de función) o la remoción excesiva o incontrolable de alguna proteína (pérdida de función) (30).

En muchos tipos de cáncer, diferentes ligasas de ubiquitina tipo E3 están desreguladas por diferentes mecanismos, por lo que su expresión, así como la de sus proteínas blanco desencadenan una "sub-regulación" de las actividades supresoras de tumores y una "sobre-regulación" de las actividades pro-oncogénicas. Por ejemplo, en varias líneas celulares cancerosas, una mutación en MDM2 (ligasa de ubiquitina E3) favorece la acumulación y el incremento de la ubiquitinación y por lo tanto la degradación del supresor tumoral p53. De manera general p53 activa la expresión del gen *mdm2*, como parte de un circuito de retroalimentación autoregulatorio (31). En otro caso, la proteína asociada E6 (ligasa de ubiquitina E3), cuya actividad es sobreestimada por el virus del papiloma humano (VPH), promueve la destrucción de su blanco principal p53, promoviendo el desarrollo del tumor (32). La proteína APC (del inglés, *adenomatous polyposis coli*) regula la fosforilación y la ubiquitinación del co-regulador transcripcional β -catenina de la ruta Wnt. Un defecto en la función de APC conlleva a la patología poliposis adenomatosa familiar, la cual es una afección genética que se caracteriza por la aparición de más de 100 pólipos de colon adenomatosos (masas celulares que se desarrollan en la membrana mucosa del intestino grueso) y predispone a padecer cáncer colorrectal (33). El defecto en APC lleva a la acumulación de β -catenina en el núcleo celular por una disminución en su degradación vía el proteosoma, lo que favorece señales de crecimiento celular. En otro estudio se muestra que mutaciones en la ligasa E3 de ubiquitina pVHL (del inglés, *von Hippel-Lindau tumor suppressor*) desencadenan tumores altamente vascularizados en riñón, páncreas y sistema nervioso central (33, 34).

Existen enfermedades relacionadas con fallas en la degradación de proteínas o con una acumulación aberrante de una proteína específica; por ejemplo, la proteína antigénica-1 de EBV (virus de Epstein-Barr) que está asociada a enfermedades como el linfoma de Burkitt, tiene una mutación que le da resistencia a la degradación por el UPS. Por otro lado, una mutación en el canal de cloro CFTR (del inglés, *cystic fibrosis transmembrane regulator*) produce su retención en el RE, donde es degradado rápida y eficientemente. Sin embargo, a pesar de que la proteína sigue siendo funcional, se evita que ésta llegue a la membrana celular, desencadenando el desarrollo de la fibrosis quística (33).

Muchas de las enfermedades neurodegenerativas se caracterizan por la acumulación de proteínas mal plegadas que afectan la conectividad y la plasticidad neuronal; por ejemplo, en la enfermedad de Parkinson se encuentran en el cerebro acumulaciones aberrantes de las proteínas α -sinucleína y sinfilina-1 (cuerpos de Lewis) (35). La enfermedad de Alzheimer se caracteriza por la acumulación de la proteína β -amiloide (formando placas extracelulares) y de la proteína tau hiperfosforilada. Estas enfermedades presentan además una excesiva generación de especies reactivas de nitrógeno (RNS) y especies reactivas de oxígeno (ROS) que contribuyen al daño y a la muerte celular (35, 36).

La pérdida del balance entre la ubiquitinación y la desubiquitinación también puede verse afectada y de esta manera alterar fuertemente los procesos celulares. Los desbalances en las actividades de las DUBs están involucrados en múltiples enfermedades como el cáncer, los desórdenes degenerativos y las infecciones microbianas. Por ejemplo, alteraciones en la desubiquitinasa USP7 da como resultado un fenotipo neurológico relacionado al Síndrome Schaaf-Yang, cuyos individuos muestran un desarrollo intelectual tardío y autismo (37, 38).

La actividad del proteosoma decrece durante el proceso de envejecimiento, ya sea por cambios en la expresión de algunos componentes o en la susceptibilidad proteolítica de sus sustratos. Los síndromes progeroides son enfermedades poco frecuentes que causan envejecimiento prematuro y acortan la esperanza de vida. En estos síndromes se observa la presencia de mutaciones que afectan las interacciones con las proteínas del sistema UPS; por ejemplo, la Anemia de Fanconi presenta una mutación que interfiere con la monoubiquitinación de la proteína FANCD2. Otros síndromes progeroides incluyen al Síndrome de Werner y al Síndrome de RothmundThomson (38).

Inhibidores químicos del proteosoma

La función del proteosoma es esencial para la homeostasis celular ya que regula diferentes procesos fisiológicos, por lo que al inhibir al proteosoma se pueden desencadenar diferentes mecanismos que inducen la muerte celular. Entre estos mecanismos se encuentran la inducción de estrés en el RE, la inhibición de la vía de NF- κ B, la inducción de proteínas pro-apoptóticas y la inducción de autofagia. Hay diversos inhibidores del proteosoma que han servido como herramientas moleculares para estudiar y comprender aspectos de la regulación celular, los mecanismos de desarrollo de enfermedades y la vigilancia inmunitaria (39).

La mayoría de los inhibidores del proteosoma son derivados de péptidos que se unen al sitio catalítico de las subunidades β 1, β 2 y β 5. Aunque el proteosoma tiene muchos sitios activos, no es necesario inhibir a todos, tan solo con la inhibición del sitio β 5 o su mutación se provoca una gran reducción en su actividad. Los primeros inhibidores fueron los tripéptidos de aldehídos como el MG132, el cual inhibe la subunidad catalítica β 5. Este inhibidor es ampliamente usado en investigación por su bajo costo y su rápida acción reversible (40). El bortezomib (PS-341), un ácido dipéptido borónico, actúa como inhibidor reversible del sitio activo β 5 del proteosoma. En el 2003, el bortezomib fue aprobado por la FDA (del inglés, *food and drug administration*) para el tratamiento de pacientes con mieloma múltiple. El carfilzomib pertenece a los inhibidores clasificados como epoxicetonas y es usado solo o en combinación con inmunomoduladores para el tratamiento del mieloma múltiple recién diagnosticado (NDMM) y del mieloma múltiple refractario recidivante o refractario (RRMM). Las epoxicetonas son productos de la reacción química entre aldehídos y cetonas, con una función importante como inhibidores de la actividad quimiotróptica del proteosoma. El carfilzomib se une de manera irreversible a la subunidad β 5 del proteosoma, formando un aducto covalente en el sitio activo. El ixazomib es el primer inhibidor oral del proteosoma, el cual se une a la subunidad β 5 de manera reversible (41, 42). Así, el proteosoma está llamando la atención como un blanco farmacológico prometedor. Sin embargo, es importante considerar que los inhibidores del proteosoma aprobados para uso clínico presentan efectos secundarios, como son la neuropatía periférica y la toxicidad hematológica, así como fatiga, vómito, diarrea y disnea, entre otros (43).

Conclusiones y perspectivas

El proceso coordinado que utiliza el UPS para la degradación de las proteínas ha revolucionado nuestro conocimiento de la degradación intracelular de las proteínas. Este sistema muestra un alto grado de especificidad hacia sus numerosos sustratos y durante mucho tiempo se creía que la actividad del UPS se limitaba al citosol, pero ahora se tiene bien clara su funcionalidad en el núcleo. Por otro lado, la regulación del proteosoma por diferentes vías de señalización para su adecuado ensamblado y su óptima funcionalidad es muy compleja; sin embargo, las modificaciones postraduccionales son un requisito fundamental para ambos procesos. Además, se ha demostrado que el UPS y la dinámica del citoesqueleto de actina cooperan en la regulación de la estabilidad de ciertas proteínas, secuestrando ligasas E3 de ubiquitina por la F-actina, e impidiendo a ligasas E3 realizar su acción de poliubiquitinar a sus sustratos, evitando de esta manera su degradación vía el proteosoma. Sin embargo, la interacción de varios componentes del UPS con la actina abre un abanico de posibles mecanismos de acción, dejando un prometedor campo de estudio sobre este tema.

Es importante mencionar que la relevancia en comprender el funcionamiento y la regulación del UPS radica en dar solución a las condiciones patológicas que genera el mal funcionamiento de este sistema, como el desarrollo de enfermedades humanas tan comunes como el cáncer, los síndromes metabólicos, los desórdenes autoinmunes e inflamatorios, entre otros. Actualmente, el proteosoma toma relevancia como un blanco farmacológico prometedor para tratar diferentes patologías. Sin embargo, a pesar de que existen diversos inhibidores del UPS de naturaleza química diversa, las investigaciones actualmente se centran en el desarrollo de un compuesto específico y funcional, con mínimos efectos secundarios.

Agradecimientos

Nuestro trabajo estuvo apoyado por el proyecto No. IN208118 de PAPIIT/DGAPA/UNAM y por el proyecto No. 304023 de CONACyT. D.M.P. es estudiante de Doctorado y K.A.G.C. es estudiante de maestría, ambos del Programa de Ciencias Bioquímicas de la UNAM, con apoyo de becas de CONACyT.



REFERENCIAS

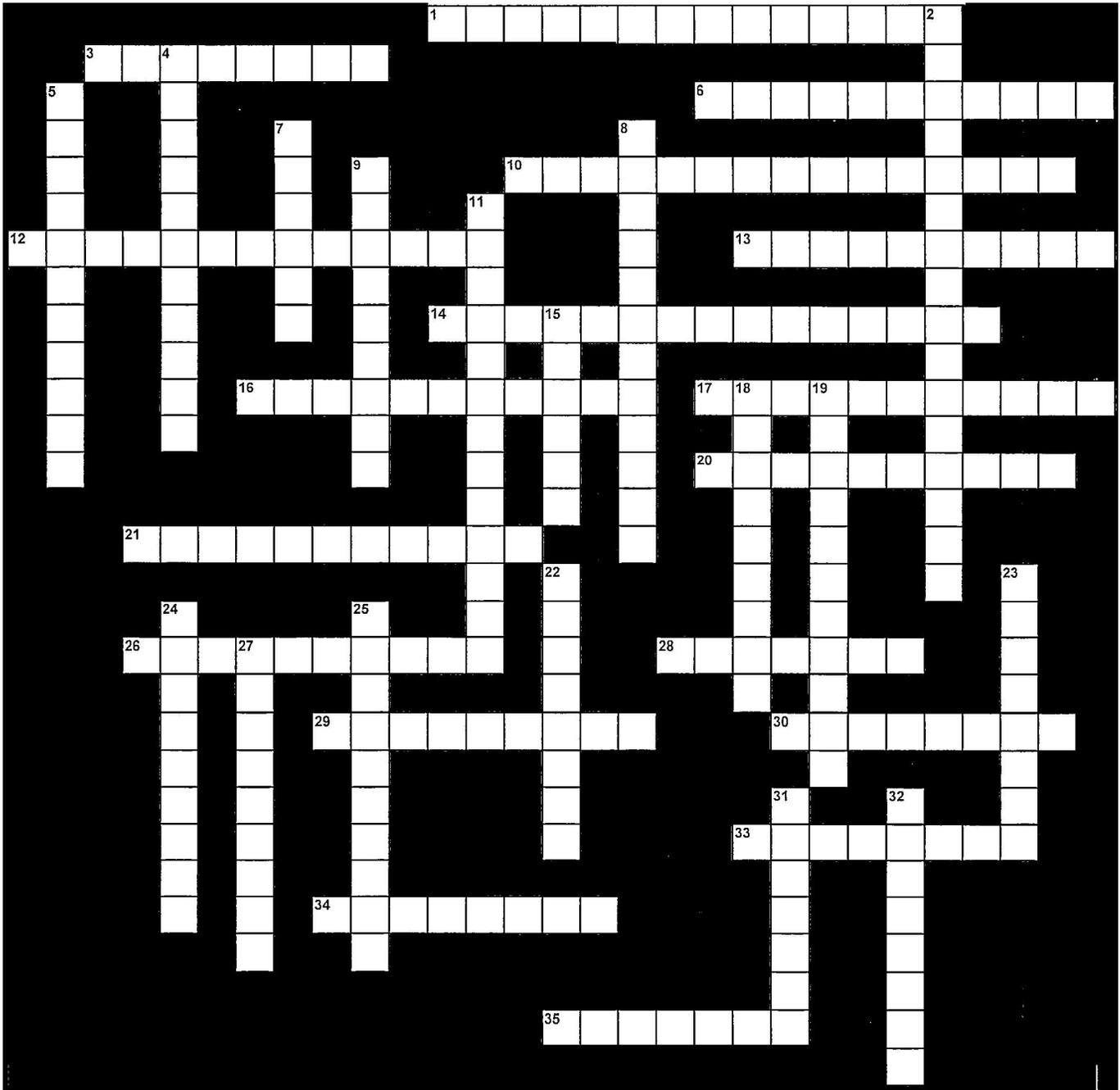
1. Budenholzer L, Cheng CL, Yanjie, Hochstrasser M. Proteasome Structure and Assembly, *J Mol Biol.* 2017; 429 (22):3500-24.
2. Ciechanover A, Ben-Saadon R. N-terminal ubiquitination: more protein substrates join in, *Trends Cell Biol.* 2004; 14 (3):103-6.
3. Rousseau A, Bertolotti A. Regulation of proteasome assembly and activity in health and disease, *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2018; 19 (11):697-712.
4. Pickart CM. Mechanisms underlying ubiquitination, *Annu Rev Biochem.* 2001; 70:503-33.
5. Yau R, Rape M. The increasing complexity of the ubiquitin code, *Nat Cell Biol.* 2016; 18 (6):579-86.
6. Bard JAM, Goodall EA, Greene ER, Jonsson E, Dong KC, Martin A. Structure and Function of the 26S Proteasome, *Annu Rev Biochem.* 2018; 87:697-724.
7. Kunjappu MJ, Hochstrasser M. Assembly of the 20S proteasome, *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1843 (1):2-12.
8. Wójcik C, De Martino GN. Intracellular localization of proteasomes, *Int J Biochem Cell Biol.* 2003; 35 (5):579-89.
9. Enenkel C, Lehmann A, Kloetzel PM. GFP-labelling of 26S proteasomes in living yeast: insight into proteasomal functions at the nuclear envelope/rough ER, *Mol Biol Rep.* 1999; 26 (1-2) :131-5.
10. Wilkinson CR, Wallace M, Morphew M, Perry P, Allshire R, Javerzat JP, McIntosh JR, Gordon C. Localization of the 26S proteasome during mitosis and meiosis in fission yeast, *EMBO J.* 1998; 17 (22):6465-76.
11. Machiels BM, Henfling ME, Broers JL, Hendil KB, Ramaekers FC. Changes in immunocytochemical detectability of proteasome epitopes depending on cell growth and fixation conditions of lung cancer cell lines, *Eur J Cell Biol.* 1995; 66 (3):282-92.
12. Wang Y, Le WD. Autophagy and Ubiquitin-Proteasome System, *Adv Exp Med Biol* 2019; 1206:527-50.
13. Van Deventer S, Menendez-Benito V, van Leeuwen F, Neefjes J. N-terminal acetylation and replicative age affect proteasome localization and cell fitness during aging, *J Cell Sci.* 2015; 128 (1):109-17.
14. Im E, Chung KC. Precise assembly and regulation of 26S proteasome and correlation between proteasome dysfunction and neurodegenerative diseases, *BMB Rep.* 2016; 49 (9):459-73.
15. Bose S, Stratford FLL, Broadfoot KI, Mason GGF, Rivett AJ. Phosphorylation of 20S proteasome alpha subunit C8 (α 7) stabilizes the 26S proteasome and plays a role in the regulation of proteasome complexes by γ -interferon, *Biochem. J.* 2004; 378 (Pt 1):177-84.
16. Lin JT, Chang WC, Chen HM, Lai HL, Chen CY, Tao MH, Chern Y. Regulation of feedback between protein kinase A and the proteasome system worsens Huntington's disease, *Mol Cell Biol.* 2013; 33 (5):1073-84.
17. VerPlank JJS, Lokireddy S, Zhao J, Goldberg AL. 26S proteasomes are rapidly activated by diverse hormones and physiological states that raise cAMP and cause Rpn6 phosphorylation, *Proc Natl Acad Sci USA.* 2019; 116 (10):4228-37.
18. Collins GA, Goldberg AL. The Logic of the 26S Proteasome, *Cell.* 2017; 169 (5):792-806.
19. Liu X, Xiao W, Zhang Y, Wiley SE, Zuo T, Zheng Y, Chen N, Chen L, Wang X, Zheng Y, Huang L, Lin S, Murphy AN, Dixon JE, Xu P, Guo X. Reversible phosphorylation of Rpn1 regulates 26S proteasome assembly and function, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2020; 117 (1):328-36.
20. Onishi M, Pecani K, Jones 4th T, Pringle JR, Cross F. F-actin homeostasis through transcriptional regulation and proteasome-mediated proteolysis, *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2018; 115 (28):E6487-96.
21. Plessner M, Melak M, Chinchilla P, Baarlink C, Grosse R. Nuclear F-actin formation and reorganization upon cell spreading, *J Biol Chem.* 2015; 290 (18):11209-16.
22. Kelsch DJ, Tootle TL. Nuclear Actin: From Discovery to Function, *Anat Rec (Hoboken).* 2018; 301 (12):1999-2013.
23. Bórquez DA, González-Billault C. Regulation of cell polarity by controlled proteolytic systems, *Biol Res.* 2011; 44 (1):35-41.
24. Ibañez-Vega J, Del Valle Batalla F, Saez JJ, Soza A, Yuseff MI. Proteasome Dependent Actin Remodeling Facilitates Antigen Extraction at the Immune Synapse of B Cells, *Front Immunol.* 2019; 10:225.
25. Caligaris C, Vázquez-Victorio G, Sosa-Garrocho M, Ríos-López DG, Marín-Hernández A, Macías-Silva M. Actin-cytoskeleton polymerization

- differentially controls the stability of Ski and SnoN co-repressors in normal but not in transformed hepatocytes, *Biochim Biophys Acta*. 2015; 1850 (9):1832-41.
26. Vázquez-Victorio G, Caligaris C, Del Valle-Espinosa E, Sosa-Garrocho M, González-Arenas NR, Reyes-Cruz G, Briones-Orta MA, Macías-Silva M. Novel regulation of Ski protein stability and endosomal sorting by actin cytoskeleton dynamics in hepatocytes, *J Biol Chem*. 2015; 290 (7):4487-99.
 27. Melchionna R, Trono P, Tocci A, Nisticò P. Actin Cytoskeleton and Regulation of TGF-beta Signaling: Exploring Their Links. *Biomolecules*. 2021; 11 (2):336.
 28. Park JS, Burckhardt CJ, Lazcano R, Solis LM, Isogai T, Li L, Chen CS, Gao B, Minna JD, Bachoo R, DeBerardinis RJ, Danuser G. Mechanical regulation of glycolysis via cytoskeleton architecture, *Nature*. 2020; 578 (7796):621-626.
 29. Wu HQ, Baker D, Ovaa H. Small molecules that target the ubiquitin system, *Biochem Soc Trans*. 2020; 48 (2):479-97.
 30. Senft D, Qi J. and Ronai ZA. Ubiquitin ligases in oncogenic transformation and cancer therapy, *Nature Rev Cancer*. 2018; 18 (2):69-88.
 31. Haupt Y, Maya R, Kazaz A, Oren M. Mdm2 promotes the rapid degradation of p53, *Nature*. 1997; 387 (6630):296-9.
 32. Martinez-Zapien D, Ruiz FX, Poirson J, Mitschler A, Ramirez J, Forster A, Cousido-Siah A, Masson M, Vande Pol S, Podjarny A, Travé G, Zanier K. Structure of the E6/E6AP/p53 complex required for HPV-mediated degradation of p53, *Nature*. 2016; 529(7587):541-5.
 33. Ciechanover A, Schwartz AL. Ubiquitin-mediated degradation of cellular proteins in health and disease, *Hepatology*. 2002; 35(1):3-6.
 34. Popovic D, Vucic D and Dikic I. Ubiquitination in disease pathogenesis and treatment, *Nature Med*. 2014; 20 (11):1242-53.
 35. Singleton AB, Farrer M, Johnson J, Singleton A, Hague S, Kachergus J, Hulihan M, Peuralinna T, Dutra A, Nussbaum R, Lincoln S, Crawley A, Hanson M, Maraganore D, Adler C, Cookson MR, Muentner M, Baptista M, Miller D, Blacato J, Hardy J, Gwinn-Hardy K. alpha-synuclein locus triplication causes Parkinson's disease, *Science*. 2003; 302 (5646):841.
 36. Bertolotti A. The ubiquitin-proteasome system in neurodegenerative diseases: more than the usual suspects, *Protein Chaperones and Protection from Neurodegenerative Diseases*, First Edition. 2011; by John Wiley & Sons, Inc.
 37. Hao YH, Fountain MD Jr, Fon Tacer K, Xia F, Bi W, Kang SH, Patel A, Rosenfeld JA, Le Caignec C, Isidor B, Krantz ID, Noon SE, Pfothenhauer JP, Morgan TM, Moran R, Pedersen RC, Saenz MS, Schaaf CP, Potts PR. USP7 acts as a molecular rheostat to promote WASH-dependent endosomal protein recycling and is mutated in a human neurodevelopmental disorder, *Mol Cell*. 2015; 59 (6):956-69.
 38. Grillari J. Post-translational modification of cellular proteins by ubiquitin and ubiquitin-like molecules: role in cellular senescence and ageing, In: Tavernarakis N. (eds) *Protein Metabolism and Homeostasis in Aging*, *Adv Exp Med Biol*. 2010; 694:172-96.
 39. Roeten MSF, Cloos J, Jansen G. Positioning of proteasome inhibitors in therapy of solid malignancies, *Cancer Chemother Pharmacol*. 2018; 81 (2):227-43.
 40. Kisselev AF, Goldberg AL. Proteasome inhibitors: from research tools to drug candidates, *Chem Biol*. 2001; 8 (8):739-58.
 41. Thibaudeau TA, Smith DM A. Practical Review of Proteasome, *Pharmacol Rev*. 2019; 71 (2):170-97.
 42. Nunes AT, Annunziata CM. Proteasome inhibitors: structure and function, *Semin Oncol*. 2017; 44 (6):377-80.
 43. Okazuka K, Ishida T. Proteasome inhibitors for multiple myeloma, *Jpn J Clin Oncol*. 2018; 48 (9):785-93.

CRUCIBIOQ[®]

LA REGULACIÓN METABÓLICA

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



HORIZONTALES

- 1** Enzima proteolítica producida por *Streptococcus pyogenes*. Cataliza la conversión de plasminógeno en plasmina que es la enzima que digiere a la fibrina; se emplea como tratamiento para la oclusión de la arteria coronaria en el infarto al miocardio.
- 3** El enfisema se produce debido a la deficiencia de la α_1 -antitripsina que es la encargada de proteger a los tejidos de la digestión ocasionada por el aumento de la _____, misma que conduce a la destrucción de las paredes alveolares de los pulmones debido a que se digieren las fibras elásticas.
- 6** Identificada como la hormona antidiurética es un oligopéptido de 9 aminoácidos, es secretada por la hipófisis posterior, se libera como respuesta a los cambios de la osmolaridad, actúa sobre el músculo vascular liso provocando vasoconstricción y por ello aumento de la resistencia vascular periférica por lo que se aumenta la presión arterial; provoca un aumento de la reabsorción de agua lo que evita su pérdida durante la deshidratación.
- 10** Es un mensajero químico, por ejemplo, la adrenalina o noradrenalina que actúan en alguna sinapsis del cerebro y músculo liso.
- 12** Hormona polipeptídica secretada por la adenohipófisis. Identificada como la hormona del crecimiento, facilita el desarrollo principalmente en niños y adolescentes, favorece el transporte de glucosa hacia el músculo, así como la movilización de ácidos grasos del tejido adiposo en la vía oxidativa como fuente de energía, incrementa la retención de calcio y la mineralización del tejido óseo.
- 13** Proceso que dependiendo de las diversas características del individuo (edad, sexo, actividad, etc.) mantiene casi constante los niveles de los metabolitos clave como son ATP y NAD en la célula y la glucosa en la sangre para su óptimo funcionamiento.
- 14** Proceso en el que una enzima reguladora disminuye la velocidad de la reacción en la que participa, lo que induce a que las siguientes enzimas participantes hagan lo mismo, de esta manera sólo se sintetiza el producto que la célula necesita.
- 16** Secretado por las células principales de las glándulas gástricas, es el precursor alcalino de una enzima gástrica que tiene actividad proteolítica; a bajo pH, cuando en el estómago hay un ambiente con un pH inferior a 5.0, la molécula precursora se rompe liberándose un fragmento de 44 aminoácidos.
- 17** Tipo de inhibición mediante la cual se vale la célula para regular la velocidad de una vía; el inhibidor que es estructuralmente parecido al sustrato impide temporalmente que el sustrato se aloje en la enzima.
- 20** Se localiza en el cerebro y es el encargado de la coordinación del sistema endócrino al recibir mensajes del sistema nervioso central, ante estos, se producen varias hormonas que van a la hipófisis a través de neuronas y vasos sanguíneos.
- 21** Es la capacidad de los seres vivos para regular los procesos metabólicos a pesar de la variabilidad de condiciones tanto en su ambiente interno como en el externo.
- 26** Conjunto de hormonas comprometidas con el desarrollo de los caracteres sexuales, principalmente masculinos; además, realizan funciones anabólicas y también son responsables del crecimiento tanto normal como patológico de las células prostáticas.
- 28** Si la concentración de glucosa en sangre es alta, se incrementa su oxidación con la consecuente producción de ATP, simultáneamente se cierran los _____ de K^+ de la membrana plasmática y la consecuente despolarización, lo que ocasiona que entre Ca^{2+} y provoque la liberación de insulina.
- 29** Hormona que se secreta ante la presencia del vaciamiento del estómago hacia el intestino, de los productos de la hidrólisis parcial de las proteínas y tiene la función de estimular al páncreas para que produzca bicarbonato en el intestino delgado y neutralice al HCl gástrico.
- 30** En la hipófisis _____ se producen hormonas polipeptídicas que activan a las glándulas endocrinas como la tiroides, la corteza suprarrenal, los ovarios y los testículos; estas glándulas secretan hormonas que son transportadas por la sangre hasta los receptores de las células diana.
- 33** En este órgano se produce el glucagón que es una hormona glucogenolítica, antagónica a la insulina la cual se libera cuando los niveles de glucosa en la sangre se encuentran por debajo de lo normal; además, incrementa la oxidación de las grasas y con ello aumenta la producción de cuerpos cetónicos que alimentan a tejidos como el cerebro.

- 34** Su producción se estimula en el estómago ante el ingreso de las proteínas provenientes de la dieta, induciendo a la mucosa gástrica a que las células parietales secreten HCl y las células principales secreten pepsinógeno.
- 35** Se sintetiza en diversos tejidos, pero principalmente en el adiposo para ser secretada a la sangre. Su principal función es la regulación de la hiperfagia mediante un circuito de retroalimentación negativa donde esta hormona inhibe en el núcleo arcuato del hipotálamo la producción del neuropéptido Y (NPY), que es un estimulante del apetito y posiblemente se ha desarrollado la resistencia a esta hormona en la obesidad mórbida.

VERTICALES

- 2** Enzima que como respuesta a la interacción hormona-receptor en la membrana plasmática y en presencia de una proteína G, hace posible que el ATP de lugar al AMP cíclico, el cual difunde al citoplasma y participa como segundo mensajero.
- 4** Hormona de la capa externa de la corteza suprarrenal; regula el metabolismo iónico ya que facilita la retención de agua y sodio y propicia la eliminación de potasio, además de elevar la tensión arterial.
- 5** Proteína reguladora que detecta la concentración intracelular del Ca^{2+} en los eucariontes, además de activar a varias enzimas que contienen calcio.
- 7** Modelo propuesto por Jacob y Monod para la regulación de la síntesis proteica; está constituido por un regulador, un gen operador, un centro promotor y una serie de genes estructurales.
- 8** Precursor inactivo de una enzima proteolítica que mediante una enteropeptidasa localizada en la membrana del epitelio intestinal se deshace de un hexapéptido terminal; la enzima activa hidroliza uniones peptídicas en donde participen los grupos carboxilo de arginina y lisina.
- 9** Las hormonas de la _____ posterior: oxitocina y vasopresina son sintetizadas en neuronas hipotalámicas y a través de sus axones se almacenan en las terminaciones nerviosas, hasta que una señal neuronal las libera a la circulación.
- 11** Las dos hormonas que se sintetizan a partir de la tirosina son producidas en el cerebro y liberadas por la médula suprarrenal, incrementan la captación de oxígeno al acelerar la cadena de transporte de electrones, así como también incrementan la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea; por otro lado, disminuyen la síntesis de glucógeno y la secreción de insulina.
- 15** Cuando un individuo se encuentra en esta condición, el cerebro emite señales que se desencadenan en la médula suprarrenal, donde la liberación de adrenalina estimula la conversión de glucógeno hepático en glucosa sanguínea y a la lipólisis, con la finalidad de disponer de combustibles para sintetizar el ATP necesario para la huida o la defensa.
- 18** Hormona peptídica de 9 aminoácidos, actúa sobre los músculos lisos del útero ocasionando su contracción durante el parto y sobre la glándula mamaria promoviendo su secreción durante la lactancia.
- 19** Cadena polipeptídica de 84 residuos de aminoácidos que es precursora de una hormona hipoglucemiante. Esta estructura se pliega para su activación, se establecen varios puentes disulfuro y se desprende una porción central de aminoácidos (del 31 al 63), las dos secuencias extremas permanecen unidas por puentes disulfuro.
- 22** Glucocorticoide que se produce en la glándula suprarrenal,. Su liberación está controlada por el hipotálamo y se realiza en situaciones de estrés, eleva el nivel de azúcar en la sangre a través de la gluconeogénesis; deprime el sistema inmunitario y las respuestas alérgicas, entre otras acciones disminuye la formación del tejido óseo.
- 23** Son estructuras químicas segregadas en la sangre o en el líquido intersticial de ciertos tejidos que regulan la actividad de otro tejido; algunas o varias de ellas participan en la embriogénesis, la diferenciación y reproducción sexual, la presión arterial, el equilibrio de electrolitos, la digestión y la sensación de hambre, entre otros procesos.
- 24** Sistema constituido por un conjunto de órganos y tejidos que segregan a las hormonas, las que se movilizan por el torrente sanguíneo y regulan algunas de las funciones en lugares distantes al sitio donde se produjeron mediante su captura por un receptor celular específico.

- 25** Las hormonas proteicas son moléculas de gran tamaño y no pueden entrar al interior de la célula y son recibidas por moléculas _____ en la superficie de la membrana plasmática; esto induce la formación de un segundo mensajero el AMP cíclico, que es responsable de inducir los cambios necesarios activando una serie de enzimas que ocasionan el efecto metabólico deseado.
- 27** Los estudios iniciales acerca de este tema se realizaron cuando a cultivos de *E. coli* se les adicionó triptófano y como consecuencia la triptófano sintetasa bloqueó su actividad ya que no era necesaria la síntesis de más producto, el cual actúa como correpresor.
- 31** La liberación del cortisol y de otras hormonas, se realiza mediante una _____ en la que a cada nivel hay una amplificación de señal, que permite su producción aproximadamente un millón de veces. Se inicia con una señal eléctrica en el hipotálamo donde se liberan nanogramos de un precursor, en la hipófisis anterior se liberan microgramos de corticotropina, la que al actuar sobre la corteza suprarrenal libera miligramos de la hormona.
- 32** Enzima proteolítica participante de la cascada de la coagulación sanguínea, actúa sobre el fibrinógeno para dar lugar a la fibrina; los monómeros de fibrina se asocian para producir el coágulo.

GEORGES DREYFUS, *IN MEMÓRIAM*

Diego Gonzalez Halphen

Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México
dhalphen@ifc.unam.mx

La partida súbita e inesperada de Georges Dreyfus el pasado 26 de septiembre deja un gran vacío en aquellos que lo conocimos.

Siendo estudiante participó en investigación en la Facultad de Medicina tanto en los Departamentos de Cirugía Experimental como en el de Bioquímica/Inmunología. Después de terminar la carrera de Médico Cirujano, tuvo una breve incursión en el área de las neurociencias (1979), trabajando en el laboratorio del Dr. René Drucker Colín, en el entonces Departamento de Biología Experimental del Centro de Fisiología Celular. Después se integró al grupo de la Dra. Marietta Tuena y el Dr. Armando Gómez Puyou, explorando temas bioquímicos y de la bioenergética, contribuyendo a la caracterización del inhibidor natural de la ATP sintasa mitocondrial. Realizó una estancia posdoctoral en Grenoble, Francia, donde continuó investigaciones sobre la misma enzima. A su regreso en 1982, se reincorporó al IFC como Técnico Académico, pues no se contaba con plazas de investigador, pero poco tiempo después inició su carrera como investigador independiente estudiando a la ATP sintasa, por aproximadamente diez años, una enzima clave para la vida que guardaba profundos secretos. Después de una estancia sabática en el laboratorio del Dr. Robert Macnab en la Universidad de Yale (1992), se entusiasmó por conocer los intrínquilis de otra máquina molecular rotatoria movida por el gradiente electroquímico de protones: el flagelo bacteriano, el cual tiene una relación evolutiva lejana con la ATP sintasa. A su regreso a México, hace un viraje radical en sus intereses e investigaciones y comienza a estudiar la estructura, función y regulación del flagelo de la bacteria fotosintética *Rhodobacter sphaeroides*. No solo decidió explorar este nuevo tema en su laboratorio, también entusiasmó a otros investigadores a trabajar en el campo, entre otros a la Dra. Laura Camarena del Instituto de Investigaciones Biomédicas, con quien mantuvo una larga y fructífera colaboración hasta el momento de su muerte. Sus manuscritos siempre fueron claros y al punto, describiendo sus resultados con precisión y sin

pretensiones. Entre los descubrimientos más notables que hizo el grupo fue identificar un segundo conjunto de genes que codifica y regula al flagelo de la alfa-proteobacteria *R. sphaeroides*, probablemente adquirido de una gamma-proteobacteria por transferencia horizontal. Curiosamente, *R. sphaeroides* utiliza normalmente este sistema flagelar adquirido, mientras que el suyo propio lo expresa en condiciones muy particulares.

También introdujo en el tema a la Dra. Bertha González, quien trabajó con el flagelo de *Salmonella enterica* y continúa investigando otra estructura evolutivamente relacionada: el inyectisoma bacteriano. Así se concatenan tres generaciones de investigadores (los Dres. Tuena-Gómez Puyou-Dreyfus-Bertha González) trabajando con tres estructuras evolutivamente ligadas entre sí: la ATP sintasa, el flagelo y el inyectisoma.

Georges siempre consideró un privilegio ser un científico en un país donde la ciencia se considera un lujo y no una necesidad. Por eso apreciaba tanto pertenecer a la UNAM y también a la Sociedad Mexicana de Bioquímica (SMB), asistiendo asiduamente a muchas Reuniones de la Rama de Bioenergética y Biomembranas y participando como organizador de dos congresos nacionales cuando trabajó en la mesa directiva de la SMB (1995-1999).

A pesar de su genuina aversión hacia los premios y reconocimientos, instauró la distinción Medalla José Laguna para la comunidad de la Rama de Bioenergética; este honor tiene la particularidad de ser un reconocimiento que otorga la propia comunidad, sin mediar convocatoria alguna. Quizá la única distinción en nuestro país que cae inesperadamente del cielo, como el Nobel.

Dreyfus dedicó su vida al IFC como investigador y en su momento como Director. Durante su gestión al frente de nuestro instituto (1993-2001) trabajó con enorme entusiasmo por su comunidad. Consideró prioritario mantener las instalaciones y la

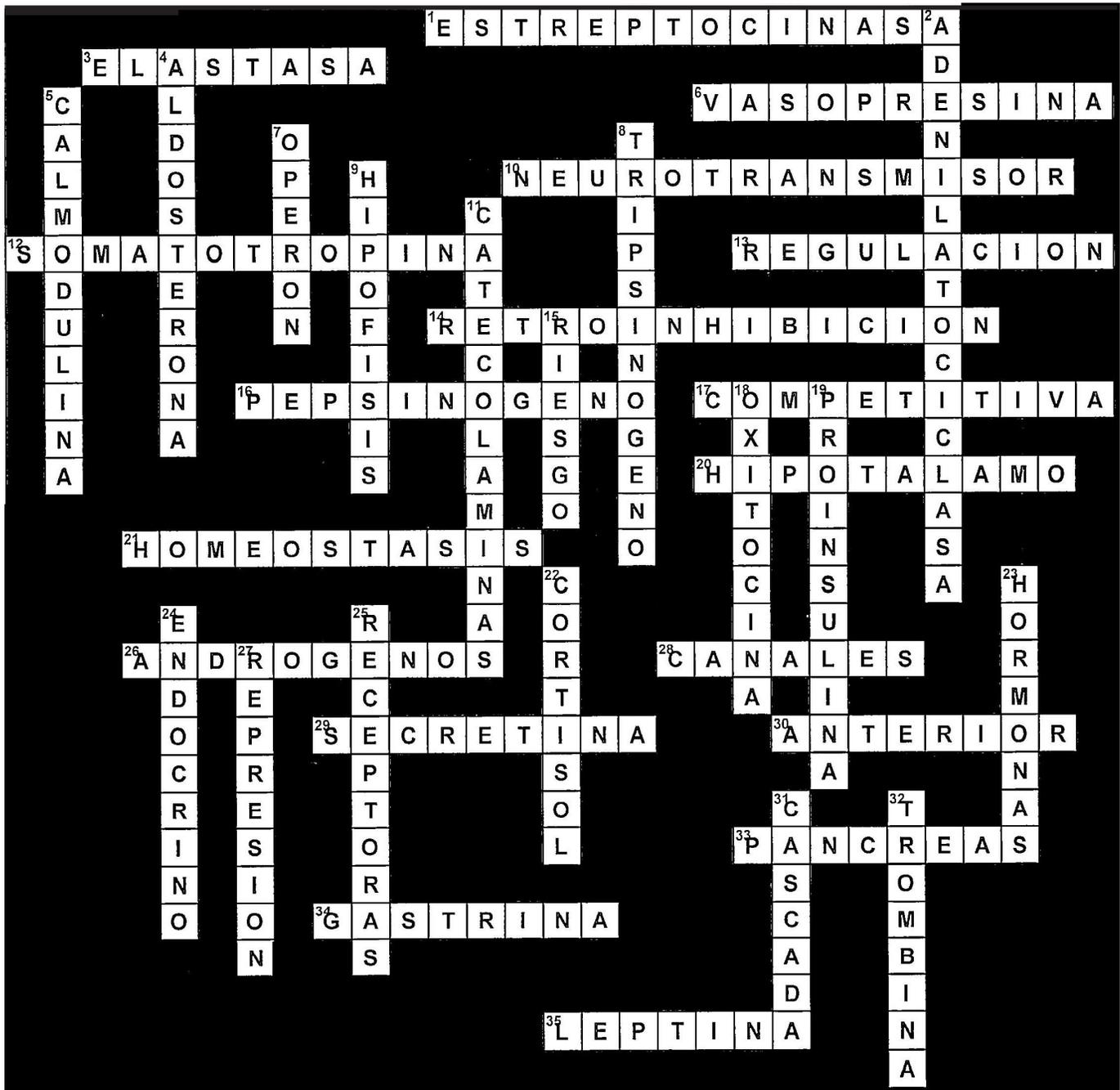
infraestructura actualizadas para que el IFC tuviera las mejores condiciones para atraer nuevos investigadores y proveerles a los ya establecidos todo lo necesario para llevar a cabo su labor académica con un mínimo de interrupciones. Así, se instalaron unidades productoras de agua desionizada de alta calidad, mismas que posteriormente adquirieron muchas otras entidades del subsistema; se llevó a cabo una renovación mayor con el recableado de uno de los edificios y se readecuó tanto la biblioteca como el auditorio. También se terminaron las obras de un nuevo edificio que, durante el periodo anterior, había gestionado el Dr. Antonio Peña. Los tres departamentos que existían se reestructuraron en cinco nuevos departamentos: Bioquímica, Genética Molecular, Biología Celular, Biofísica y Neurociencias; los dos últimos se instalaron en el nuevo edificio. Durante su gestión, además, se hicieron varias contrataciones de investigadores jóvenes independientes y se afinaron las políticas de contratación; promovió los nombramientos de nuestros investigadores fundadores a eméritos; participó en la conformación del entonces nuevo Doctorado en Ciencias Biomédicas y tuvo que sortear la larga huelga de nueve meses del movimiento estudiantil de 1999-2000, que trastocó duramente

la vida académica de la UNAM y de nuestro Instituto. También fungió como Coordinador del Consejo Académico de las Ciencias Biológicas y de la Salud, en el cual colaboró en el proceso de adecuación de los nuevos posgrados. Georges Dreyfus defendió los principios académicos de nuestra universidad, siempre anteponiéndolos a los intereses políticos y expresó sus ideas sin cortapisas en los distintos foros donde participó.

Más allá del ámbito académico, sus aficiones incluyeron el automovilismo (corrió varias Carreras Panamericanas), la música clásica, el jazz y el rock (tocó en una banda durante su juventud), la literatura y la buena comida. Ser su amigo fue un privilegio, ya que significaba disfrutar de su conversación inteligente y de su visión aguda de la vida, siempre acompañadas de un gran sentido del humor. La muerte sorprendió a Georges Dreyfus cuando se encontraba en su año sabático, trabajando en una revisión sobre el flagelo de *R. sphaeroides*. Será recordado con gran afecto por muchísimas personas: familiares, los técnicos académicos adscritos a su laboratorio (Teresa Ballado y Francisco Javier de la Mora), colegas, colaboradores, estudiantes y muchos, muchos amigos. Que en paz descanse.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®] LA REGULACIÓN METABÓLICA

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



ÍNDICE ANUAL DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA 2022

AUTORES DE EDITORIALES

Camacho Carranza Rafael, Calderón Salinas José Víctor. (2022) El otro deber de las Universidades con la sociedad. REB 41(4):125-126

Mondragón Serrano Felipe de Jesús, Padilla Viveros América, Calderón Salinas José Víctor. (2022) La impresión en tercera dimensión de código abierto, una alternativa en medicina. REB 41(2): 49-50

Saldaña Balmori Yolanda. (2022) A cuarenta años del inicio de la Revista de Educación Bioquímica. REB 41(1):1-2

Uribe Escamilla Raúl, Padilla Viveros América A., Calderón Salinas José Víctor. (2022) Las técnicas de simulación y su aplicación al cuidado de la salud. REB 41(3):83-84

AUTORES DE LOS ARTÍCULOS

Arechavaleta-Velasco Fabián, Olivares Aleida, Díaz-Cueto Laura. (2022) Ascitis en cáncer de ovario y la Ley de Starling. REB 41(3):85-95

Belmont Arturo, Olascoaga-del Ángel Kevin Samael, Königsberg Mina. (2022) Senolíticos, fármacos para prevenir el deterioro asociado al envejecimiento. REB 41(4):127-139

Gallegos Velasco Itandehui Belem, Fernández Rojas Berenice, Vázquez Aguilar Vicente, Sánchez Caballero María Dolores, López Castellanos Miriam Salome, García Cruz Luis Miguel, Santiago Olivera Brenda Leticia, Hernández Cruz Pedro Antonio. (2022) Las lectinas como herramientas en biomedicina. REB 41(1):28-40

Isidra-Arellano Mariel C., Valdés-López Oswaldo. (2022) ¿Cómo controlan las leguminosas el número de nódulos para evitar comprometer su crecimiento y desarrollo? REB 41(2):51-65

Lugo-Gil Dulce Carolina, Morales-Ríos Edgar. (2022) Anticuerpos y nanocuerpos contra el SARS-CoV-2. REB 41(3):96-110

Martínez Pastor David, Gómez Ceja Karla A., Sosa Garrocho Marcela, Macías Silva Marina.

(2022) El proteosoma: Su interregulación con el citoesqueleto de actina y sus alteraciones en patologías. REB 41(4):140-153

Maldonado-Vega María, Calderón-Salinas José Víctor. (2022) El tejido adiposo y la respuesta de macrófagos en el proceso inflamatorio y resistencia a insulina. REB 41(1):3-17

Morales-López Sara, Morales-García Lilia, Fortoul Van Der Goes Teresa, Milán-Chávez Rebeca. (2022) ¿En qué emplea el eritrocito su ATP? REB 41(2):66-69

Pérez-Calixto Mitzi, Anaya-Rubio Isabel, Mota-López Carolina, Macías-Silva Marina. (2022) Melanoma: Mecanismos de acción y de secreción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). REB 41(1):18-27

AUTORES DE OTRAS COMUNICACIONES

Belmont-Díaz Javier Alejandro, Rodríguez-Zavala José Salud. (2022) El singular caso de alda-1. Un modulador de la actividad de aldehído deshidrogenasas. REB 41(2):74-79

Calderón Salinas José Víctor. (2022) Homenaje a los 45 años del Dr. Jorge Cerbón Solórzano en el Departamento de Bioquímica. REB 41(3):113-116

Calderón Salinas José Víctor. (2022) A la memoria del Dr. Jorge Cerbón. REB 41(3):117-119

Calderón Salinas José Víctor. (2022) Mi Editor en Jefe. REB 41(3):120

Gonzalez Halphen Diego. (2022) Georges Dreyfus, in memoriam. REB 41(4):158-159

Robert Manuel L. (2022) Dr. Raúl N. Ondarza Vidaurreta. 1928-2022. *in memoriam*. REB 41(1):44-45

Saldaña Balmori Yolanda. (2022) CRUCIBIOQ. Los iones en el metabolismo. REB 41(1):41-43 y 46
Saldaña Balmori Yolanda. (2022) CRUCIBIOQ. Enfermedades metabólicas. REB 41(2):70-73 y 80

Saldaña Balmori Yolanda. (2022) CRUCIBIOQ. Ciclo de la urea. REB 41(3):111-112 y 122

Saldaña Balmori Yolanda. (2022) CRUCIBIOQ. La regulación metabólica. REB 41(4):154-157 y 160

Velázquez de Arellano Antonio. (2022) El día de hoy es un regalo. REB 41(3):121

TÍTULOS DE EDITORIALES

cuarenta años del inicio de la Revista de Educación Bioquímica. A (2022) Saldaña Balmori Yolanda. REB 41(1):1-2

otro deber de las Universidades con la sociedad. El (2022) Camacho Carranza Rafael, Calderón Salinas José Víctor. REB 41(4):125-126

técnicas de simulación y su aplicación al cuidado de la salud. Las (2022) Uribe Escamilla Raúl, Padilla Viveros América A., Calderón Salinas José Víctor. REB 41(3):83-84

tercera dimensión de código abierto, una alternativa en medicina. La impresión en (2022) Mondragón Serrano Felipe de Jesús, Padilla Viveros América, Calderón Salinas José Víctor. REB 41(2): 49-50

TÍTULOS DE LOS ARTÍCULOS

Anticuerpos y nanocuerpos contra el SARS-CoV-2. (2022) Lugo-Gil Dulce Carolina, Morales-Ríos Edgar. REB 41(3):96-110

Ascitis en cáncer de ovario y la Ley de Starling. (2022) Arechavaleta-Velasco Fabián, Olivares Aleida, Díaz-Cueto Laura. REB 41(3):85-95

eritrocito su ATP? ¿En qué emplea el (2022) Morales-López Sara, Morales-García Lilia, Fortoul Van Der Goes Teresa, Milán-Chávez Rebeca. REB 41(2):66-69

lectinas como herramientas en biomedicina. Las (2022) Gallegos Velasco Itandehui Belem, Fernández Rojas Berenice, Vázquez Aguilar Vicente, Sánchez Caballero María Dolores, López Castellanos Miriam Salome, García Cruz Luis Miguel, Santiago Olivera Brenda Leticia, Hernández Cruz Pedro Antonio. REB 41(1):28-40

leguminosas el número de nódulos para evitar comprometer su crecimiento y desarrollo? ¿Cómo controlan las (2022) Isidra-Arellano Mariel C., Valdés-López Oswaldo. REB 41(2):51-65

Melanoma: Mecanismos de acción y de secreción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β). (2022) Pérez-Calixto Mitzi, Anaya-

Rubio Isabel, Mota-López Carolina, Macías-Silva Marina. REB 41(1):18-27

proteosoma: Su interregulación con el citoesqueleto de actina y sus alteraciones en patologías. El (2022) Martínez Pastor David, Gómez Ceja Karla A., Sosa Garrocho Marcela, Macías Silva Marina. REB 41(4):140-153

Senolíticos, fármacos para prevenir el deterioro asociado al envejecimiento. (2022) Belmont Arturo, Olascoaga-del Ángel Kevin Samael, Königsberg Mina. REB 41(4):127-139

tejido adiposo y la respuesta de macrófagos en el proceso inflamatorio y resistencia a insulina. El (2022) Maldonado-Vega María, Calderón-Salinas José Víctor. REB 41(1):3-17

TÍTULOS DE OTRAS COMUNICACIONES

A la memoria del Dr. Jorge Cerbón. (2022) Calderón Salinas José Víctor. REB 41(3):117-119

Ciclo de la urea. CRUCIBIOQ. (2022) Saldaña Balmori Yolanda. REB 41(3):111-112 y 122

Dr. Raúl N. Ondarza Vidaurreta. 1928-2022. in memoriam. (2022) Robert Manuel L. REB 41(1):44-45

Enfermedades metabólicas. CRUCIBIOQ. (2022) Saldaña Balmori Yolanda. REB 41(2):70-73 y 80

Georges Dreyfus, in memoriam. (2022) Gonzalez Halphen Diego. REB 41(4):158-159

Homenaje a los 45 años del Dr. Jorge Cerbón Solórzano en el Departamento de Bioquímica. (2022) Calderón Salinas José Víctor. REB 41(3):113-116

iones en el metabolismo. CRUCIBIOQ. Los (2022) Saldaña Balmori Yolanda. REB 41(1):41-43 y 46

Mi Editor en Jefe. (2022) Calderón Salinas José Víctor. REB 41(3):120

modulador de la actividad de aldehído deshidrogenasas. El singular caso de alda-1. Un (2022) Belmont-Díaz Javier Alejandro, Rodríguez-Zavala José Salud. REB 41(2):74-79

regalo. El día de hoy es un (2022) Velázquez de Arellano Antonio. REB 41(3):121

regulación metabólica. CRUCIBIOQ. La (2022) Saldaña Balmori Yolanda. REB 41(4):154-157 y 160

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 ni total ni parcialmente en otras publicaciones.

Se aceptan únicamente contribuciones originales con estricto contenido científico en forma de artículos de investigación, revisión, crítica y análisis, así como otras comunicaciones relacionadas con diversas formas de estimular el aprendizaje de la bioquímica que pudieran servir de apoyo a investigadores, profesores y alumnos desde nivel medio superior hasta posgrado, en aspectos de investigación, académicos y actualización.

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

- 1) Portada. En el primer párrafo se incluirá el título, el cual debe de ser claro, simple y atractivo; evitar las abreviaturas o en su caso, definir las al inicio del texto. En el segundo párrafo se anotarán los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. Se asignará un número arábigo, escrito entre paréntesis, para indicar la afiliación de cada autor. La afiliación de los autores se detallará en el tercer párrafo; se debe indicar departamento, institución, ciudad, estado, país y la dirección de correo electrónico del autor responsable. En el cuarto párrafo se proporcionará un título breve, con un máximo de 60 caracteres.
- 2) Resumen. Incluir dos resúmenes, uno en español y otro en inglés (Abstract) de no más de 350 caracteres cada uno.
- 3) Palabras clave. Proporcionar de tres a seis palabras clave en español e inglés.
- 4) Texto. Escribir el artículo 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. Presentar las figuras y tablas separadas del texto.
- 5) Referencias. Se indicarán en el texto con números entre paréntesis, de acuerdo con su orden de aparición. Las referencias se enlistarán al final

del trabajo por orden numérico de aparición en el texto y deben incluirse en el formato "Vancouver", ejemplos: Artículo: Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial-final del artículo. Ejemplo: Dawes J, Rowley J. Enhancing the customer experience: contributions from information technology. J Business Res. 2005; 36(5):350-7.

Libro completo: Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. 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. Ejemplo: Franklin AW. Management of the problem. En: Smith SM, editor. The maltreatment of children. Lancaster: MTP; 2002. p. 83-85.

Nota: En todos los casos, si fueran varios autores, separar los nombres con coma.

- 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. Numerar figuras y tablas con arábigos. Presentar las leyendas y los pies de figuras en una

hoja aparte, después de las referencias, usar la palabra completa: Ejemplo: Figura 1. En esta figura se describe...

Dentro del texto, las tablas o figuras deberán mencionarse con minúsculas, la palabra completa y sin paréntesis. Las referencias para las figuras deberán citarse con la abreviatura, la primera letra con mayúscula y entre paréntesis (Fig. 2); para las tablas, usar la palabra completa, la primera letra mayúscula y escribirla entre paréntesis (Tabla 2).

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, de ser necesario, obtener el permiso para su publicación en la REB.

- 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 y comentarios a artículos científicos, problemas teóricos, ejercicios prácticos, juegos didácticos, avisos de reuniones académicas o cursos, información científica o académica de interés general, cartas al editor, homenajes a científicos destacados, colaboraciones culturales o literarias, entre otras. Estas comunicaciones 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, mismas que se citarán como se indica en el inciso I-5. Se podrán incluir hasta tres figuras o tablas de acuerdo 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 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; los revisores también permanecerán anónimos para los autores y entre ellos. Los revisores opinarán sobre la relevancia del trabajo en un lapso no mayor a 30 días naturales.

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 general, el Editor en Jefe enviará las evaluaciones al autor responsable para que incorpore en el manuscrito las observaciones o en su caso, indique su opinión sobre las observaciones de los revisores que considere discutibles. El manuscrito corregido por los autores deberá ser devuelto a la REB, en un lapso no mayor a 30 días naturales; si el manuscrito es recibido de forma extemporánea, se le considerará como si estuviera siendo 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. Una vez aceptado el trabajo, las pruebas de galera se enviarán al autor responsable para su aprobación o corrección.

Los archivos electrónicos se deberán enviar, como archivos adjuntos, a la Revista de Educación Bioquímica (reb@bq.unam.mx), con copia al Editor en Jefe (jcalder@cinvestav.mx), a partir de la dirección de correo electrónico del autor responsable, misma que será considerada como la dirección oficial para la comunicación con los autores. El autor responsable deberá indicar 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 aclarar que el trabajo no ha sido enviado a otra revista en su forma total o parcial para su evaluación y que el mismo no está en proceso de publicación en otra revista o en otro tipo de publicación. De igual manera se debe aclarar que no existe conflicto de intereses entre los autores que envían el trabajo.