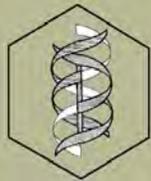


Revista de Educación Bioquímica

REB 2023



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



Facultad de Medicina



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM



EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

Revista de Educación Bioquímica

ISSN-1870-3690

REB 2023



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



Facultad de Medicina



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM



EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

VOL. 42

No. 1

MARZO 2023

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 42, Número 1, enero de 2023, 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: Rosa María Lozano Ortigosa. Disponible en marzo del 2023. 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	3	CRUCIBIOQ	
		<i>Sistemas Antioxidantes</i>	
		<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>	46
EDITORIAL		Algo más que ciencia	
El maíz transgénico: un debate equilibrista entre la política, la economía, las ideologías, y la información científica		<i>A tres años del inicio de la pandemia por COVID-19</i>	
<i>José Víctor Calderón Salinas</i>		<i>Rosa María Lozano Ortigosa</i>	49
<i>Rafael Camacho Carranza</i>	6	Solución al Problema Bioquímico	
		<i>Introducción al diseño de oligonucleótidos para la PCR en tiempo real</i>	
ARTÍCULOS		<i>Angélica Rueda y Sánchez de la Vega</i>	
Desequilibrio en el Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona Causado por SARS-CoV-2 y sus Implicaciones Fisiopatológicas		<i>Daniel Hurtado González</i>	51
<i>Esteban Acosta-Ramos</i>		Solución al Cruciobioq <i>Sistemas Antioxidantes</i>	
<i>Luis F. Hernández-López</i>		<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>	54
<i>J. Alberto Olivares-Reyes</i>	12	<i>in memoriam</i>	
La tecnología moderna al alcance de los pacientes con enfermedades incurables: la terapia génica-celular aplicada al Síndrome de Wiskott Aldrich		<i>Homenaje Dr. E. Piña Garza</i>	
<i>María Teresa Pinedo Acosta</i>		<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>	56
<i>Daniela Rodríguez Luna</i>		<i>Obituario Dr. E. Piña Garza</i>	
<i>Edgar Alberto Arellanos Ibarra</i>		<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>	58
<i>Daniela Michelle Mendoza Enriquez</i>			
<i>Fernando Gómez Chávez</i>		ANUNCIOS	
<i>María Dolores Correa Beltrán</i>	34	XXIII Congreso Bioenergética y Biomembranas	
		<i>Sociedad Mexicana de Bioquímica</i>	61
OTRAS COMUNICACIONES		Convocatoria de Ingreso	
Problema Bioquímico		<i>Sociedad Mexicana de Bioquímica</i>	62
Introducción al diseño de oligonucleótidos para la PCR en tiempo real		Instrucciones para los Colaboradores de la revista de educación bioquímica	64
<i>Angélica Rueda y Sánchez de la Vega</i>			
<i>Daniel Hurtado González</i>	44		



EDITORIAL

EL MAÍZ TRANSGÉNICO: UN DEBATE “EQUILIBRISTA” ENTRE LA POLÍTICA, LA ECONOMÍA, LAS IDEOLOGÍAS, Y LA INFORMACIÓN CIENTÍFICA

EDITORIAL

EL MAÍZ TRANSGÉNICO: UN DEBATE “EQUILIBRISTA” ENTRE LA POLÍTICA, LA ECONOMÍA, LAS IDEOLOGÍAS, Y LA INFORMACIÓN CIENTÍFICA

Para contrarrestar el ataque a la planta de Maíz por insectos y herbicidas, se han desarrollado diversas estrategias, entre ellas la generación de maíz transgénico. En el maíz genéticamente modificado se insertan, por ingeniería genética, diversos genes, entre ellos el gen *Cry*, que proviene de la bacteria *Bacillus thuringiensis*, lo que hace que el maíz exprese una proteína que se convierte en su propio insecticida. En esta forma, la planta se hace resistente a los insectos que naturalmente la atacan. Los insectos mueren después de consumir alguna de las partes de la planta; esto reduce o elimina la necesidad de insecticidas; insecticidas dañinos para la planta, para quien los aplica, y para quienes la consumen.

El glifosfato es un herbicida de amplio espectro sintetizado por John E. Franz en la década de los 70s. Esta molécula inhibe a la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato necesaria para el meta-

bolismo del chiquimato, interrumpiendo así la síntesis de los aminoácidos fenilalanina, tirosina y triptófano, así como de otras moléculas ramificadas necesarias para la producción de folatos, ubiquinonas y naftoquinonas. Esto impide el crecimiento y provoca la muerte de las plantas. El maíz es sensible a diversas concentraciones del herbicida; sin embargo, al insertar un gen proveniente de *Agrobacterium tumefaciens*, la enzima 5-enolpiruvilshikimato-3-fosfato sintasa resultante es insensible a glifosfato, por esta razón el maíz puede crecer en presencia del herbicida, no así las malezas y plantas que compiten con el crecimiento del maíz.

Adicionalmente a los dos ejemplos anteriores, también se pueden producir productos agrícolas genéticamente modificados para inducir una mayor cantidad de compuestos nutritivos (por ejemplo, carotenoides), ausentes o escasos en tales semillas; plantas con la

capacidad de crecer en sitios semidesérticos, entre muchas otras aplicaciones.

El uso de maíz transgénico y otros organismos genéticamente modificados ha causado controversias en muchos países, tanto por su uso como alimento para animales y aún más por su empleo en la alimentación humana, sumado a los peligros que los ecologistas advierten sobre el riesgo de generar monocultivos y el desplazamiento de cultivos con semillas ancestrales y autóctonas. Por supuesto que México no es la excepción y al igual que en otros países, la polémica no solo se centra en los beneficios o perjuicios a los organismos o al ecosistema, sino que interviene diversos intereses que complican que los gobiernos tomen decisiones, que las empresas y productores puedan orientar el uso de transgénicos de la mejor forma y no solo obedeciendo los elementos del mercado y el interés económico, y que el consumidor, como

usuario final, pueda estar consciente de los riesgos o seguridad de su consumo, lo que le permitiría tomar la mejor decisión.

Es conveniente considerar que en México se siembran, desde la década de los 80s, variedades transgénicas de soya, algodón, calabaza, alfalfa, papaya, plátano, tomate, y papa, entre otros; por lo que se espera una argumentación bien sustentada que explique la negativa al empleo de cultivos de maíz transgénico. Esto requiere considerar la importancia del maíz para México, no solo económica y culturalmente, sino también con una fuerte carga idiosincrática como el alimento más representativo para las familias en el país.

La decisión sobre el uso de transgénicos tiene que hacer las veces de un equilibrista entre factores de todo tipo que incluyen intereses políticos, económicos, culturales, ecologistas, los tratados internacionales y los conocimientos científicos; todo ello contaminado con posturas ideológicas extremas, muchas veces irreconciliables, un enfrentamiento con poderosas empresas transnacionales, sin descartar los notables beneficios en la eficiencia de producción y la reducción de costos.

Algunos de los problemas que advierten quienes no aceptan al maíz transgénico es que tiene toxicidad y puede inducir enfermedad en animales y en las personas que los consumen. Los múltiples estudios para demostrar enfermedades o alteraciones tisulares o moleculares no

han podido ser definitivos en los seres humanos, la experimentación animal o en otros organismos. Una amplia discusión sobre concentraciones (dosis) y tiempo de exposición, aunado a las difíciles asociaciones epidemiológicas no permiten contundencia en los resultados y la idea de que a largo plazo se podrían tener daños no parece ser suficiente para desalentar su uso, ya que los intereses económicos y de producción predominan sobre la duda. La hipótesis de que a largo plazo algún metabolito puede causar enfermedad, aunque no puede ser desechada de manera simple, tampoco puede detener los estudios y su aplicación para lograr la seguridad alimentaria en el mundo, sostienen los que promueven y apoyan el uso de transgénicos. Vale la pena resaltar que notables especialistas y científicos se encuentran en ambos extremos del escenario.

La historia del empleo o uso de algunos alimentos y fármacos ha enseñado que en ocasiones después de un tiempo y bajo características particulares puede encontrarse algún tipo de daño, en ocasiones solo años después de su uso o aplicación en ciertos grupos poblacionales específicos o bajo condiciones particulares. Esto pasó, por ejemplo, con el maíz contaminado por hongos productores de aflatoxinas que causan cáncer hepático en las personas que los consumen, sobre todo en África, y que solo se asoció etiológicamente muchos años después. La talidomida es un fármaco no tóxico para la mayoría de las personas, pero resultó dañino

cuando se les recetó a mujeres en el primer trimestre del embarazo con el fin de evitar las náuseas y los vómitos. El fármaco provocó fallas en el desarrollo de las extremidades de sus hijos, pero la asociación etiológica solo se logró años después, cuando ya se tenían generaciones de niños con tales problemas. Estos son solo un par de ejemplos de condiciones adversas de uso de alimentos o fármacos que se develan solo tiempo después de su uso y para poblaciones particulares.

En los extremos de la discusión se vuelven a colocar las ideologías, el tiempo de su uso dará la razón a los que piensan que dañará de manera crítica en algún momento, pero no se puede saber el cuándo y el cómo, solo se piensa que sucederá y esa posibilidad es suficiente para eliminar estudios y desarrollos. El otro extremo se tiene cuando se argumenta que, dado que no hay demostración absoluta de efectos adversos, se puede hacer uso irrestricto y explotación absoluta de los transgénicos. Una posición intermedia podría ser más razonable y científicamente correcta: seguir realizando investigación y estar atentos al proceso evolutivo del uso de transgénicos con observaciones y trabajos científicos dirigidos.

En el sentido carcinogénico, el glifosato es una molécula que la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) clasifica como un compuesto del grupo 2A: *probablemente carcinógeno para el ser humano*, solo un escalón atrás de ser calificado como *carcinógeno*

para el ser humano (grupo 1), pero delante de *posiblemente carcinógeno para el ser humano* (grupo 2B). Estos grupos no son lineales en su interpretación y no quiere decir que le falta un punto para ser carcinógeno; sin embargo, los grupos son dinámicos y la acumulación de evidencias científicas pueden moverlos en un sentido o en otro. La clasificación en 2A indica que existen pruebas limitadas, insuficientes o inadecuadas de carcinogenicidad en humanos y discretas pero suficientes en experimentación animal; por lo que investigaciones orientadas a entender sus mecanismos moleculares, tisulares y orgánicos de beneficio o daño, permitirán abundar en un sentido de posibilidad de enfermedad o su inocuidad. Ejemplos de esta clasificación en 2A son las carnes rojas, el plomo, y el malatión; sin embargo, recordemos que esta clasificación es una evaluación como carcinógeno y no de otros elementos toxicológicos. Por supuesto, todos los factores farmacológicos y toxicológicos son cuestión de dosis, de manera que algo fisiológico a cierta dosis puede ser farmacológico a mayores dosis y tóxico a dosis aún más altas.

Y qué decir de demostrar la toxicidad o peor aún el daño del transgénico al ser humano, a la fauna, a la flora o en general al ecosistema, donde se tiene más dificultad para realizar estudios científicos contundentes; el daño a las plantas, el daño a las abejas, a los animales de cría, todo ello requiere experimentos controlados, con técnicas especializadas, con instrumentación

de última generación, todo lo cual genera costos de investigación enormes, y esto sin considerar todo el personal especializado que se necesita, los recursos tanto para sueldos de investigadores, personal técnico y auxiliar, como para apoyos para trabajo de campo; todo esto hace que las inversiones sean enormes. A todo lo anterior, se agrega que existen muchos núcleos de posibles daños que diversifican y atomizan las capacidades de investigación y los escasos recursos que se invierten en muchos países, como el nuestro.

Tampoco es posible que instituciones académico-científicas y gobiernos cuenten con inversión suficiente para estudiar y desarrollar vigilancias epidemiológicas en tantos aspectos. Baste decir que se tiene la cuenta conservadora de que aparecen al año más de 1,000 nuevos compuestos químicos en el mercado industrial, inimaginable las combinaciones de compuestos químico-biológicos potencialmente dañinos para el ser humano y el número es astronómico para el daño a los ecosistemas ¿Cuántos investigadores, infraestructura y dinero se requerirían para estudiar todo ello? Y en poblaciones humanas el problema se multiplica exponencialmente y las conclusiones se debilitan por los aspectos multifactoriales de las enfermedades y las limitaciones obvias para realizar experimentación.

Otros efectos nocivos que se aducen para oponerse al uso de transgénicos, no sin razón, son los que pueden provocar el

cultivo de las plantas transgénicas sobre los ecosistemas y los propios cultivos. Una de las bases de crítica es la generación de monocultivos de una variedad artificialmente exitosa contra ciertos insectos y resistente a un solo herbicida. Se propone que esa industria de cultivo amenaza la biodiversidad de plantas en el campo, lo que pone en riesgo la existencia de variedades naturalmente desarrolladas por intercambio de genes a partir de mecanismos desarrollados en la naturaleza; lo que permite la biodiversidad, la variedad, la diferenciación y la fortaleza genética que según la teoría evolutiva podrá generar organismos que podrían enfrentar resistencias a cambios y agresiones naturales. Evidentemente, esta misma generación natural de resistencia es ahora dirigida racionalmente a satisfacer las necesidades del cultivo y con fines de aumentar la producción con objetivos económicos y que coadyuban, directa e indirectamente, con la posibilidad de lograr la suficiencia alimentaria; misma que ahora tiene más que ver con distribución y condiciones geopolíticas y económicas que con la eficiencia de la producción mundial de alimentos. En tal sentido, las compañías de los transgénicos argumentan a su favor que se tiene mayor eficiencia con menor uso de fertilizantes, herbicidas, pesticidas e incluso agua. Claro está que, para lograrlo, se deben usar *sus* semillas, muchas veces estériles, con *sus* herbicidas, *sus* pesticidas y *sus* fertilizantes que tienen patentes y que incluso cuando la misma naturaleza provoca cambios muta-

cionales o la invasión por polinizadores a otras áreas de cultivo que no pagaron por la semilla, las compañías dueñas de las semillas fincan demandas millonarias contra esos agricultores.

Sin duda que las patentes y el desarrollo científico y tecnológico no tienen que ser altruistas y que esa investigación desarrollada y pagada con elementos privados debe de tener un retorno de inversión y ganancia, como es normal en un sistema capitalista. El desarrollo de biotecnología de alimentos y la farmacéutica son dos ejemplos de inversión privada que sin duda son contribuciones definitivas al desarrollo científico-tecnológico del mundo y que es imposible que esto fuera gratuito y solo con fines humanitarios y sociales. La generación de vacunas para evitar la gravedad de la COVID-19 mostró lo que se puede lograr si se permite la intervención de la industria farmacéutica y sus recursos. Aún con las ventajas evidentes del uso de la biotecnología, los biofármacos o los organismos transgénicos, tampoco se puede ir en contra de la seguridad ambiental y del bienestar de las propias personas a las que se pretende beneficiar. Es necesario terminar este punto anotando que los gobiernos difícilmente tienen el dinero para la inversión que se requiere para tales desarrollos, tanto para la investigación, como para la generación de los procesos necesarios para la industrialización, el control de calidad y su distribución masiva.

Otro problema derivado de la generación de monocultivos es

el desplazamiento de otros cultivos que de minoritarios se convertirían en limitados, locales o, en un futuro, extintos. Es cierto que algunos de esos cultivos son solo atractivos en forma regional o local y que pueden tener dificultades para su conservación, industrialización y transporte --como son el maíz arrocillo, cacahuacintle, cónico, chalqueño, dulce, mixteco, azul, verde o morado-- lo que los hace menos atractivos comercialmente pero que precisamente en la economía, cultura e idiosincrasia local tienen valor e importancia.

La intensidad de la discusión en México se entiende en el contexto de la realidad nacional: México produce al año alrededor de 23 millones de toneladas de maíz blanco, que se consumen principal, pero no exclusivamente, en forma de tortillas. Cada persona consume en promedio 196.4 kg de maíz por año, lo cual implica un consumo de 23 millones de toneladas anuales; en pocas palabras, producimos de maíz blanco prácticamente solo lo que consumimos.

Para el caso del maíz amarillo es otra historia. México produce 4 millones de toneladas anuales y se consumen más de 19 millones de toneladas, por lo que se está lejos de la autosuficiencia. El maíz amarillo se emplea para alimento de animales, por lo que la producción pecuaria se ve comprometida y obliga a la importación de 16 millones de toneladas anuales, provenientes básicamente de los Estados Unidos de Norteamérica (EUA) y aquí es

necesario recalcar que en EUA el 98% de la producción de maíz es transgénica.

La eficiencia de producción también es otra historia. La producción en México es de 9.5 toneladas de maíz amarillo y 11 del maíz blanco por hectárea, lo que representa una eficiencia de producción muy baja en comparación con la de países dominantes en el cultivo de este grano. En EUA el récord de eficiencia de producción de maíz en 2019 fue de 38.67 toneladas por hectárea, empresas y gobiernos aducen que la eficiencia en EUA es en gran medida por el uso de transgénicos. Otro factor es, sin duda, la modernización industrial de la agricultura. De ser el uso de transgénicos el mayor responsable de la mayor eficiencia en los EUA, es necesario indicar que sería poco realista pensar que el país podría ser autosuficiente a corto plazo con las variedades naturales de maíz. Lo anterior hace tentador el empleo de las variedades transgénicas en México para mejorar la eficiencia de producción, disminuir los costos y requerir menos herbicidas e insecticidas.

En medio de esta discusión, es importante remarcar que aproximadamente el 20% del gasto de las familias mexicanas en alimentos se invierte en la compra de maíz en sus diversas presentaciones, principalmente como tortillas. Por lo que la oposición a la producción con las variedades transgénicas debe estar poderosamente sustentada en evidencias científicas, de otra forma sería irresponsable el negarnos a usarlas,

y a menos de contar con resultados claros de la parte nociva *de facto*, la decisión del usuario final sería por un producto más barato y, por lo tanto, accesible a los bajos sueldos que tiene la mayoría de la población.

El gobierno mexicano ha prohibido el cultivo de maíz transgénico, pero no así su importación para su uso como alimento para animales. Si, como es de suponerse, el gobierno no importaría un alimento que implicara riesgo a la salud, por extensión se debilita la argumentación en

contra de su cultivo, excepto por las posibles implicaciones del monocultivo que ya se explicaron y que siguen siendo contrastadas con la coexistencia de la posibilidad de cultivos locales y regionales. Bajo el amparo del Tratado de Libre Comercio de Norteamérica, mismo que suscribió el gobierno mexicano, los agricultores de EUA exportan a México más de 16 millones de toneladas de maíz amarillo, un negocio de 4,700 millones de dólares anuales, por lo cual no van a dejar de exigir su cumplimiento.

La discusión de los pros y contras, sobre el uso del maíz transgénico no va a terminar pronto y posiblemente será una discusión difícil, complicada y más ideológica, política y económica que científica. Se trata de un tema de suma importancia, en el cual se espera que los argumentos fundamentales no se mezclen únicamente con criterios extremos de orden ideológico o económico, y que los conocimientos científicos alcancen su madurez y den la razón a quien corresponda.

Información de: Planeación Agrícola Nacional
2017-2030, SAGARPA Monografías, volumen 1-132, IARC
4ª Encuesta Nacional Agropecuaria (ENA), INEGI
<https://www.ncga.com/get-involved/national-corn-yield-contest>
<https://conacyt.mx/cibiogem/index.php/cibiogem/preguntas-frecuentes>)

Dr. Rafael Camacho Carranza
Instituto de Investigaciones Biomédicas Departamento
de Medicina, Genómica y Toxicología Ambiental
Universidad Nacional Autónoma de México
Editor de la REB

Dr. José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica Centro
de Investigación y de Estudios Avanzados
Editor en Jefe de la REB

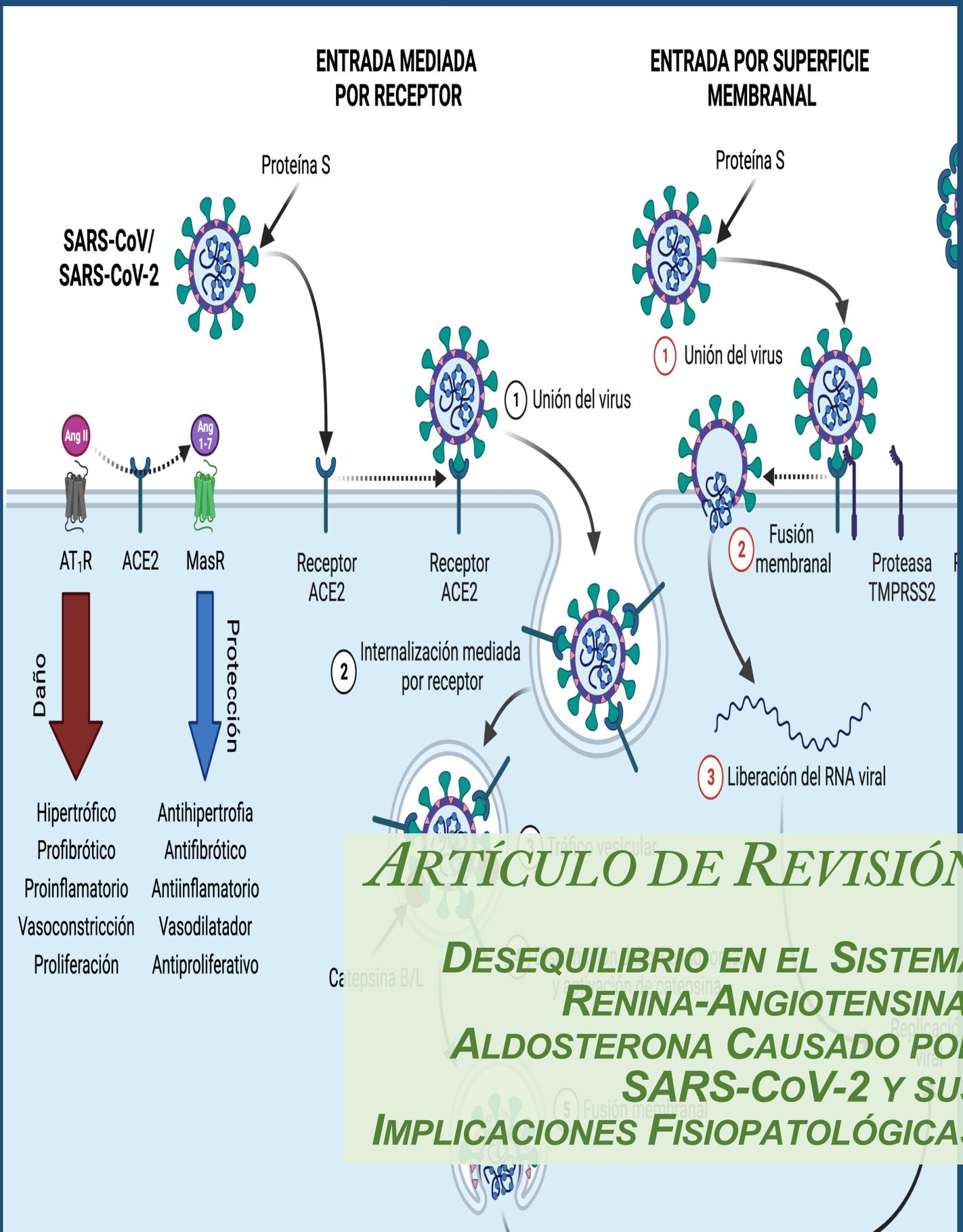


Imagen tomada del mismo artículo: Desequilibrio en el sistema renina-angiotensina-aldosterona causado por SARS-CoV-2 y sus implicaciones fisiopatológicas

ARTÍCULO DE REVISIÓN

DESEQUILIBRIO EN EL SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA-ALDOSTERONA CAUSADO POR SARS-CoV-2 Y SUS IMPLICACIONES FISIOPATOLÓGICAS*

Esteban Acosta-Ramos^{1*}, Luis F. Hernández-López^{1*}, J. Alberto Olivares-Reyes^{1}**

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

*Ambos autores contribuyeron de igual forma en el presente manuscrito

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

RESUMEN

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19), causada por el virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo 2 (SARS-CoV-2), fue detectada por vez primera a finales del 2019 en Wuhan, China, y fue declarada pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en marzo del 2020. Al mes de septiembre del 2022, se habían reportado en el mundo cerca de 611 millones de casos confirmados de contagio por SARS-CoV-2, y alrededor de 6.5 millones de muertes, causadas principalmente por complicaciones cardio/respiratorias. El virus SARS-CoV-2 afecta directamente al sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) en su vía clásica, al utilizar a la enzima convertidora de angiotensina tipo 2 (ACE2) como sitio blanco de invasión en los pulmones a través de la proteína S viral. Al ocupar los sitios de ACE2, el SARS-CoV-2 produce una regulación a la baja de dicha enzima, lo que afecta la síntesis de angiotensina 1-7 (Ang 1-7), principal producto de la actividad catalítica de ACE2. La disminución de Ang 1-7 afecta severamente las acciones reguladoras sobre RAAS, lo que conlleva a un incremento en la actividad del eje angiotensina II/receptor AT₁ (Ang II/AT₁R), y provoca un desequilibrio sistémico de RAAS e incrementa el riesgo de complicaciones inflamatorias, cardiovasculares y metabólicas. En el presente trabajo se revisará el papel que desempeña RAAS en el desarrollo de la infección por SARS-CoV-2 y en las complicaciones de su desregulación, asociadas principalmente a una respuesta inflamatoria exacerbada y alteraciones cardiovasculares y metabólicas. Asimismo, se discutirán las principales estrategias terapéuticas empleadas hasta el momento para el restablecimiento del equilibrio de RAAS.

PALABRAS CLAVE:

Sistema renina-angiotensina-aldosterona, SARS-CoV-2, enzima convertidora de angiotensina, angiotensina II, angiotensina 1-7

ABSTRACT

Coronavirus disease (COVID-19), which is caused by the severe acute respiratory syndrome virus type 2 (SARS-CoV-2), was first detected in late 2019 in Wuhan, China, and it was declared a pandemic by the World Health Organization (WHO) in March 2020. As of September 2022, nearly 611 million confirmed cases of SARS-CoV-2 infection and about 6.5 million deaths, caused mainly by cardio/respiratory complications, had been reported in the world. The SARS-CoV-2 virus directly affects the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) in its classical pathway by using angiotensin-converting enzyme type 2 (ACE2) as a target site of invasion through the viral S1 protein in the lungs. The complex ACE2/SARS-CoV-2 produces a down-regulation on the production of angiotensin 1-7 (Ang 1-7), the main contra regulatory hormone of the RAAS system. The decrease of Ang 1-7 leads to an increase in the angiotensin II/AT1 receptor (Ang II/AT₁R) axis activity, which causes a systemic imbalance of RAAS to promote inflammatory signaling and the risk of cardiovascular and metabolic complications. In the present work, we will review the role of RAAS in the development of SARS-CoV-2 infection and its complications, mainly those associated with an exacerbated inflammatory response, and cardiovascular and metabolic alterations. Likewise, the main therapeutic strategies used to date to restore the balance of RAAS will be discussed.

KEY WORDS:

Renin-angiotensin-aldosterone system, SARS-CoV-2, angiotensin converting enzyme, angiotensin II, angiotensin 1-7

Introducción

El sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS) desempeña un papel central en la homeostasis cardiovascular y renal al regular el tono vascular, el equilibrio de líquidos y electrolitos, y el sistema nervioso simpático (1). Su desregulación se ha visto implicada en diversas enfermedades cardiovasculares, como la disfunción endotelial, hipertensión, aterosclerosis, enfermedad renal, accidente cerebrovascular, infarto al miocardio e insuficiencia cardíaca congestiva (2, 3). El desarrollo de inhibidores específicos de enzimas de la vía de RAAS, como los de la enzima convertidora de angiotensina (ACEIs) y los bloqueadores de los receptores de angiotensina (ARBs), han demostrado la participación de este sistema en varias otras patologías, como diferentes tipos de cáncer (p. ej., cáncer de riñón, cerebro, próstata, páncreas, colon y pulmón) y alteraciones y enfermedades metabólicas (p. ej., resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 (DM2), y obesidad) (1, 4). A partir del año 2020 este sistema ha recibido mayor atención como consecuencia de la pandemia ocasionada por el coronavirus SARS-CoV-2 que causa la enfermedad COVID-19. Esta enfermedad fue identificada

por primera vez en el año 2019 y se caracteriza particularmente por provocar daño respiratorio y cardiovascular severo, que en un alto porcentaje culmina con la muerte del paciente (tasa de mortalidad global del 1.1% a septiembre del 2022, Secretaría de Salud, Gobierno de México, (<https://www.gob.mx/salud>)).

La relevancia de RAAS en la pandemia actual se debe principalmente al papel que desempeña la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), proteína clave en el mantenimiento de la homeostasis de RAAS, como el principal receptor para el reconocimiento e ingreso del virus SARS-CoV-2 a la célula huésped. La interacción SARS-CoV-2/ACE2 provoca, además, la regulación negativa de ACE2 y, en consecuencia, la desregulación de RAAS. Lo anterior genera importantes cambios a nivel sistémico, asociados al cuadro clínico observado de dificultad respiratoria grave, lesión miocárdica, insuficiencia renal, respuesta inflamatoria exacerbada, y aumento de la mortalidad (5-7).

La presente revisión tiene como objetivo abordar los aspectos más relevante del papel de RAAS en el proceso de infección por SARS-CoV-2, y las implicaciones inflamatorias, cardiovasculares y

metabólicas en pacientes con COVID-19 provocadas por el desbalance en la síntesis de sus principales efectores hormonales: angiotensina II (Ang II) y angiotensina 1-7 (Ang 1-7) (8, 9).

Componentes de RAAS y sus acciones fisiológicas

RAAS es un complejo sistema multienzimático-hormonal cuyos componentes originalmente identificados, entre 1898 y 1973, fueron la enzima renina, el angiotensinógeno (AGT), la enzima convertidora de angiotensina (ACE), la angiotensina I (Ang I), la Angiotensina II (Ang II) y la aldosterona, así como los receptores que median sus acciones (10, 11). Este sistema fue definido como RAAS tradicional o RAAS clásico y su activación se desencadena cuando se presenta disminución de la presión sanguínea, reducción en los niveles de cloruro de sodio e incremento en la actividad del sistema nervioso simpático (12, 13). RAAS también es descrito como un sistema circulante o sistémico, en el que su activación se inicia con la secreción de renina por el riñón, la cual, al ser liberada al torrente sanguíneo, escinde al AGT. El AGT, una glicoproteína de 458 aminoácidos sintetizada y secretada en el hígado, es escindido en la circulación sistémica para generar Ang I, la cual a su vez es proteolizada por acción de la ACE en el endotelio pulmonar para formar Ang II (Fig. 1).

La Ang II es el principal efector bioactivo del RAAS clásico y ejerce sus acciones a través de su unión a receptores para Ang II tipo 1 (AT₁R) y tipo 2 (AT₂R), ambos pertenecientes a la familia de receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). La unión de Ang II al receptor AT₁ regula las acciones fisiológicas mejor estudiadas de la Ang II como la presión arterial, la vasoconstricción, la contractilidad cardíaca, la filtración glomerular, el flujo sanguíneo renal, la proliferación y supervivencia celular (Fig. 1). En la glándula suprarrenal, Ang II/AT₁R estimula la liberación de aldosterona, la cual, a través del receptor de mineralocorticoides (MR), favorece la retención de sodio y la secreción de potasio en los túbulos distales del riñón, lo que contribuye a elevar aún más la presión arterial (Fig. 1) (1, 12). Por otra parte, la hiperactividad de los receptores AT₁ afecta la función de órganos y tejidos periféricos, y contribuye al desarrollo de enfermedades cardiovasculares, metabólicas y renales; además, se asocia con hipertrofia, fibrosis, proliferación, inflamación y estrés oxidante (14, 15).

En contraste, la unión de Ang II a los receptores AT₂ promueve acciones contrarreguladoras a las de los receptores AT₁, como la vasodilatación, la natriuresis y efectos antiinflamatorios (Fig. 1). No obstante, la expresión de los receptores AT₂ es limitada en el organismo adulto y se expresan primordialmente durante el desarrollo fetal, en donde su activación se asocia con la diferenciación y regeneración celular (12, 14).

Estudios posteriores identificaron que la Ang II puede ser adicionalmente procesada por la aminopeptidasa A (APA) para producir angiotensina III (Ang III), cuyas acciones biológicas, similares a las de Ang II, se ejercen a través de su unión a los receptores AT₁ (Fig. 1) (16). A su vez, la Ang III puede ser escindida por la alanilaminopeptidasa N (APN) para formar angiotensina IV (Ang IV), que tras su unión al receptor AT₄ (AT₄R) modula efectos cardioprotectores, aumentando la natriuresis y la producción de óxido nítrico (NO) por la óxido nítrico sintasa (NOS), además de reducir la vasoconstricción, la inflamación y la desdiferenciación de las células del músculo liso vascular (VSMCs) (Fig. 1) (11, 14, 17).

Posteriormente, entre los años 1986 y 2003, diversas investigaciones identificaron otros componentes del sistema, considerados como contrarreguladores de RAAS (RAAS no canónico o no clásico), debido a que ejercen acciones reguladoras sobre el RAAS clásico (10, 11). El primer componente identificado del RAAS contrarregulador fue el receptor Mas (MasR), un GPCR activado por Ang 1-7, hormona considerada como el principal péptido bioactivo del RAAS no canónico (11). Se identificó que la vía clásica de síntesis de Ang 1-7 es a partir de la escisión de Ang II por acción de la ACE2, una monocarboxipeptidasa homóloga de la ACE (Fig. 1). Adicionalmente, se reportaron otras dos vías de síntesis de Ang 1-7: a partir de Ang I por acción de la neprilisina (NEP), y de Ang 1-9 por acción de la ACE (Fig. 1) (11, 14, 18). Una vez sintetizada, la Ang 1-7, a través del receptor Mas, regula importantes acciones fisiológicas como la vasodilatación y eventos antiinflamatorios, antihipertróficos, antifibróticos y antiproliferativos (11, 14).

En este sistema contrarregulador, la Ang I también puede ser escindida por ACE2 para producir angiotensina 1-9 (Ang 1-9), la cual se une y activa a los receptores AT₂ para desencadenar natriuresis y producción de NO,

mediando de esta forma efectos vasodilatadores y disminuyendo la presión arterial. Además, la Ang 1-9 presenta acciones cardioprotectoras y puede atenuar la inflamación, la fibrosis y la hipertrofia cardíaca (Fig. 1) (11, 14).

Otros componentes identificados del RAAS no canónico son la angiotensina A (generada por la aspartato descarboxilasa (AD) a partir de Ang II), y la alamandina (sintetizada a partir de angiotensina A por acción de la ACE2 o a partir de Ang 1-7 por acción de la AD). Se ha reportado que la alamandina ejerce acciones biológicas similares a las de la Ang 1-7, además de tener acciones reguladoras clave en procesos biológicos neuroinmunes, incluyendo prurito, dolor e inflamación en diversos órganos, a través de la activación del miembro D del receptor acoplado a proteína G relacionado con Mas (Mrgprd) (11, 19).

De los dos sistemas previamente descritos, RAAS clásico y RAAS no canónico, se pueden identificar claramente dos ejes funcionalmente opuestos: el eje ACE/Ang II/AT₁R y el eje ACE2/Ang 1-7/MasR, representando este último un mecanismo homeostático crítico para regular los niveles y acciones del eje ACE/Ang II/AT₁R (20, 21). Por otra parte, se ha descrito que la ACE y la ACE2 contribuyen de manera importante a mantener la homeostasis entre Ang 1-7 y Ang II: mientras que la actividad catalítica de ACE genera un aumento en los niveles de Ang II y una mayor degradación de Ang 1-7 para generar Ang 1-5, un péptido considerado sin actividad biológica (22, 23), la actividad catalítica de la ACE2 conduce a la formación de Ang 1-7 y a la disminución de Ang II (Fig. 1).

Un dato relevante que ha puesto de manifiesto la importancia de RAAS, tanto clásico como no canónico, en la fisiología general del organismo es el hecho de que sus componentes han sido identificados en prácticamente todos los tejidos de mamíferos (24). De esta forma se han detectado RAAS a nivel local que se caracterizan básicamente por la presencia de AGT y ACEs (ACE y ACE2), por la síntesis local de Ang II y Ang 1-7, y por su unión a receptores específicos; de esta forma, se generan respuestas fisiológicas a nivel local, haciendo de RAAS un sistema autocrino y paracrino (24). Aunque estos sistemas locales son regulados independientemente del RAAS circulante, pueden interactuar entre sí. Se han identificado RAAS locales en el corazón, vasculatura, riñón, cerebro, páncreas, sistema reproductivo, sistema linfático, tejido muscular y tejido adiposo (14, 24).

Uno de los últimos componentes de RAAS en ser identificado y descrito, fue el receptor de prorenina (PRR), el cual es específico tanto para renina como para su precursor inactivo, la prorenina (25). El PRR es una proteína transmembranal de 350 aminoácidos que consta de un péptido señal N-terminal, un dominio extracelular grande, un dominio transmembranal y un dominio citosólico corto (26, 27). Se expresa en la mayoría de los tejidos de humanos, incluyendo al músculo liso, corazón, riñón, cerebro, pulmón y tejido adiposo (26-28). El PRR une a la renina y prorenina con una afinidad similar; sin embargo, se ha observado que tras su unión al PRR, la actividad de la renina se incrementa entre cuatro y cinco veces, y en el caso de la prorenina provoca su activación no proteolítica, adquiriendo actividad enzimática de renina; de esta forma, ambas enzimas aumentan la generación local de Ang II (Fig. 1) (25, 29).

Estudios recientes han demostrado que una vez activo, PRR es un receptor funcional que, de manera independiente de Ang II/AT₁R, desencadena la activación de distintas vías de señalización intracelular como la de las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPKs) (ERK1/2, p38 y JNK), la de PI3K/Akt y la de PLZF (factor de transcripción con dedos de zinc de la leucemia promielocítica). Por ejemplo, la vía de ERK1/2 induce la regulación positiva de genes profibróticos e inflamatorios incluidos el del factor de crecimiento transformante- β (TGF- β), el del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), el de la interleucina-1 β (IL-1 β), el del factor nuclear- κ B (NF- κ B), el de la interleucina-6 (IL-6) y el de la ciclooxigenasa-2 (COX-2) (26, 30). Además, la activación del PRR lleva a la activación y translocación nuclear de PLZF que incrementa la expresión de la subunidad reguladora p85 α de PI3K, para estimular la proliferación y promover el crecimiento celular (31).

En cuanto a los mecanismos que regulan la expresión del PRR, se ha descrito que la unión de renina/prorenina al PRR disminuye los niveles de expresión del propio receptor (mecanismo de retroalimentación negativa). Esto se da a través de la activación y translocación nuclear de PLZF, lo cual resulta en su unión al promotor del PRR, regulando a la baja la expresión del receptor (31). Por otro lado, la activación del eje AT₁R/Ang II promueve la activación y unión de CREB al promotor de PRR, aumentando su expresión (32). En este contexto, se ha demostrado que el incremento en la expresión del PRR o en su activación se han asociado con

distintas condiciones y patologías, como la resistencia a la insulina, DM2, infarto al miocardio, falla cardíaca, fibrosis renal y respuestas inflamatorias; todas asociadas a sus propiedades de señalización intrínseca (Fig. 1) (27).

RAAS y SARS-CoV: dos viejos conocidos

En el 2003, la OMS reportó una nueva variante de coronavirus, denominado SARS-CoV, y fue identificado como el agente causante de la enfermedad del síndrome respiratorio agudo severo (SARS) (33, 34). Fue descrito como un virus de RNA de cadena sencilla, con una estructura esférica, un diámetro alrededor de 60-140 nm (35), y constituido por una cápside de recubrimiento membranoso en la que se identificaron cuatro tipos de proteínas estructurales denominadas: proteína espiga (S), proteína membranosa (M), proteína de recubrimiento (E), y proteína de nucleocápside (N) (35).

Diversos estudios clínicos revelaron que la infección por SARS-CoV produce una neumonía atípica, definida por un remodelamiento del tejido alveolar, una disminución de la supervivencia de las células alveolares e intersticiales, un incremento en la permeabilidad vascular, y modificaciones en el tono vascular; sin embargo, el mecanismo de acción del virus era poco conocido (36).

a) ACE2: un receptor viral

En el año 2003, ACE2 fue identificada como el receptor funcional del SARS-CoV (34, 37). ACE2 es una metalopeptidasa transmembranosa de Zn^{2+} y presenta una identidad de secuencia del 42% con respecto a la ACE. Es una glicoproteína de 805 aminoácidos con un peso molecular aproximado de 120 kDa, en la que se identifican un ectodominio catalítico N-terminal, una región transmembranosa y un dominio citosólico corto C-terminal (38). ACE2 hidroliza Ang I y Ang II para formar Ang 1-9 y Ang 1-7, respectivamente (20, 38), aunque se ha reportado que su actividad es 300 veces más efectiva en convertir Ang II a Ang 1-7 que Ang I a Ang 1-9 (39).

ACE2 se expresa en numerosos tejidos, particularmente en el epitelio alveolar pulmonar, corazón, riñón y tracto gastrointestinal (9, 40), aunque sus niveles más elevados de expresión se han detectado en el epitelio intestinal (40). Sin embargo, la expresión y función de la ACE2 pulmonar ha recibido mucha atención en los últimos años debido a los hallazgos de que ACE2

sirve como receptor para coronavirus (40), además de sus efectos benéficos en la lesión pulmonar aguda (41).

En pulmón, ACE2 desempeña un papel homeostático crítico al disminuir los niveles de Ang II e incrementar los de Ang 1-7, lo que conlleva a antagonizar los efectos del eje ACE/Ang II/AT₁R, asociado con lesión pulmonar crónica, fibrosis y vasoconstricción pulmonar (9, 40). Además, los niveles de expresión de ACE2 pulmonar se correlacionan con el estado de diferenciación epitelial de las vías respiratorias, el desarrollo y el envejecimiento (40, 42).

Diversos estudios han evidenciado un papel fundamental de ACE2 en la respuesta a condiciones inflamatorias que alteran la morfología y función pulmonar (43). A este respecto, se identificó que la ACE2, además de los péptidos de RAAS, degrada a importantes factores del proceso inflamatorio pulmonar, como el factor [des-Arg9]-BK, el cual es un ligando específico del receptor de bradicinina tipo B1 involucrado en el incremento de la respuesta a citocinas inflamatorias, y cuyos niveles se encuentran incrementados durante el COVID-19 (43).

Por otro lado, se reportó que ACE2 puede ser escindida por la desintegrina y metalopeptidasa 17 (ADAM17) cerca del dominio transmembranoso y el ectodominio, corte que genera una forma soluble (sACE2) de 555 aminoácidos, con un peso molecular aproximado de 95 kDa (Fig. 2) (38, 44-46). La sACE2, al igual que la forma membranosa, es enzimáticamente activa, con capacidad de generar Ang 1-7 a partir de Ang II, y retener intacto el sitio de interacción con SARS-CoV y SARS-CoV-2 (Fig. 2) (44).

Es importante mencionar que la escisión de ACE2 ocurre bajo condiciones fisiológicas, y aunque sus niveles en circulación son muy bajos y su vida media muy corta, es posible que su liberación represente también un mecanismo homeostático. De esta forma, la sACE2 limitaría los niveles de Ang II bajo condiciones fisiológicas, lo que resultaría en un bajo nivel de estimulación del receptor AT₁ y en una alta estimulación del receptor Mas; esta última condición es beneficiosa en la fisiología cardiovascular (47). Sin embargo, también se ha reportado que en algunas enfermedades, como la hipertensión y la insuficiencia cardíaca, y en el proceso de envejecimiento, la expresión de la ACE2 disminuye y la de la sACE2 se incrementa, por lo que la sACE2 es considerada un biomarcador de estas condiciones (47).

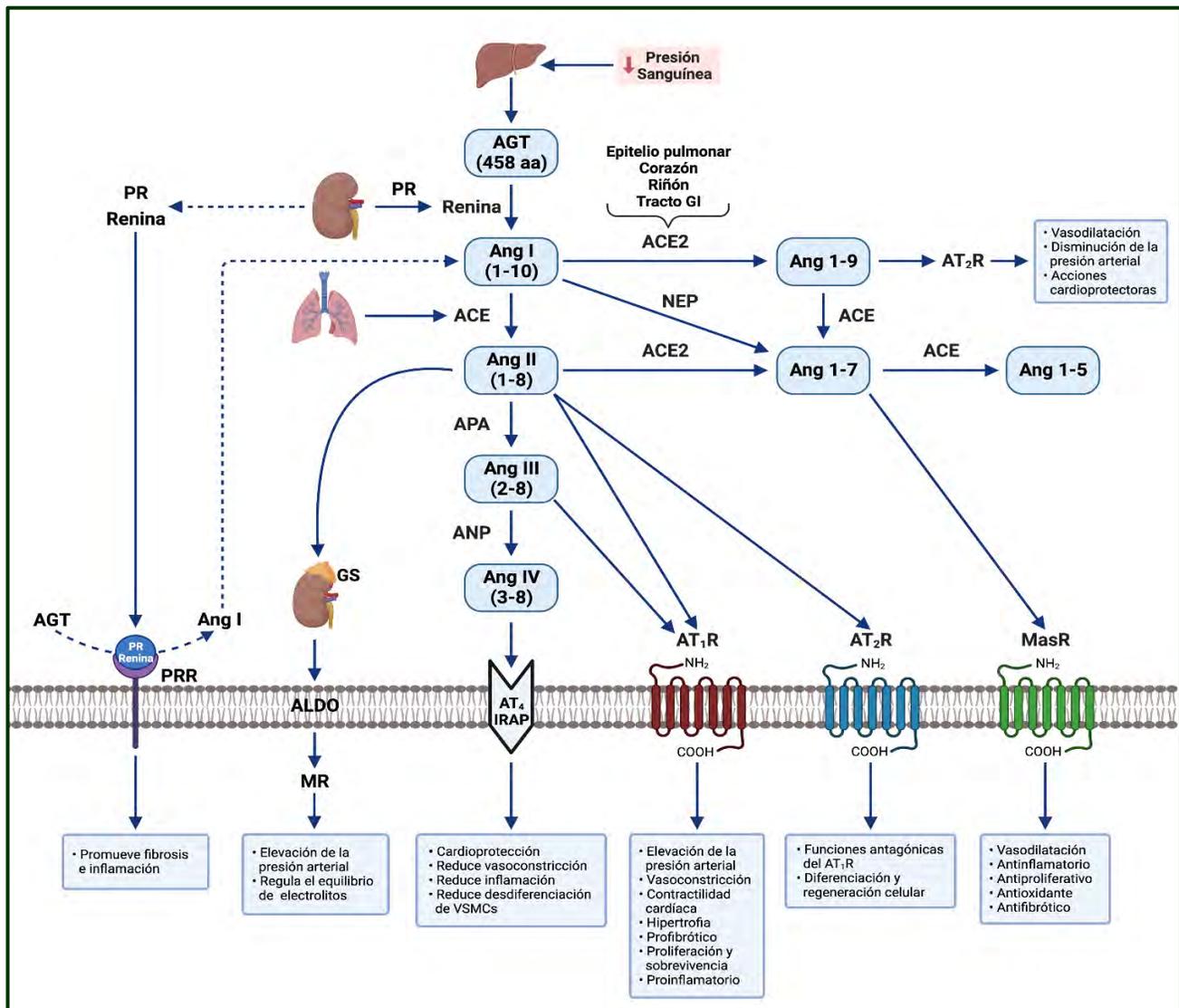


Figura 1. Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona. RAAS se inicia con la hidrólisis del AGT por la renina, para generar Ang I, la cual es escindida por ACE para sintetizar Ang II, el principal péptido bioactivo de RAAS. Ang II interactúa con los AT₁R y AT₂R; el AT₁R regula la mayoría de las acciones fisiológicas y patológicas de la Ang II, mientras que la activación del AT₂R antagoniza sus acciones. En la glándula suprarrenal, Ang II estimula la liberación de ALDO, la cual a través del MR regula la presión arterial y el equilibrio de electrolitos. Ang II es procesada por la APA para formar Ang III, que ejerce acciones similares a las de Ang II/AT₁R. Las acciones del eje Ang II/AT₁R se contrarregulan a través de otros péptidos generados en el sistema: Ang III es escindida por APN para formar Ang IV, que se une al AT₄R para modular efectos cardioprotectores. Ang II, Ang I, y Ang 1-9 se convierten en Ang 1-7 por acción de ACE2, NEP, y ACE, respectivamente. Ang 1-7, interactúa con los MasRs, encargados de contrarregular las funciones del AT₁R. En cuanto a Ang 1-9, también se produce por la escisión de Ang I por la ACE2, la cual se une y activa a los AT₂Rs para disminuir la presión arterial y promover acciones cardioprotectoras. La renina y su precursor la PR son reconocidas por el PRR, el cual aumenta la actividad de la renina y causa la activación no proteolítica de la PR. Ambos péptidos presentan actividad enzimática de renina tras su unión al PRR, aumentando la generación local de Ang II. Al unir a renina y PR, el PRR es un receptor funcional que activa vías que inducen fibrosis e inflamación. Las acciones mediadas por cada receptor se indican en los cuadros correspondientes. Abreviaturas: **ACE**, enzima convertidora de angiotensina; **ACE2**, enzima convertidora de angiotensina 2; **AGT**, angiotensinógeno; **ALDO**, aldosterona; **Ang II**, angiotensina II; **Ang III**, angiotensina III; **Ang IV**, angiotensina IV; **Ang 1-5**, angiotensina 1-5; **Ang 1-7**, angiotensina 1-7; **Ang 1-9**, angiotensina 1-9; **APN**, alanilaminopeptidasa N; **AT₁R**, receptor de angiotensina tipo 1; **AT₂R**, receptor de angiotensina tipo 2; **AT₄R**, receptor de angiotensina tipo 4; **MasR**, receptor de prorenina/renina; **MR**, receptor de mineralocorticoides, **NEP**, neprilisina; **PR**, prorenina; **PRR**, receptor de prorenina/renina; **Tracto GI**, tracto gastrointestinal; **VSMCs**, células del músculo liso vascular.

b) La proteína S del SARS-CoV: un ligando para ACE2

En el año 2003, Li y colaboradores identificaron a la proteína S del SARS-CoV, como el ligando responsable de la interacción con ACE2 (37). La proteína S es una glicoproteína que consiste en una sola cadena polipeptídica, con una longitud de 1255 aminoácidos y un tamaño aproximado de 180-200 kDa. Consta de un extremo N-terminal extracelular que abarca la mayor parte de la proteína (1195 aa), un dominio transmembranal (TM) de 20 aa y un segmento C-terminal citosólico corto de 40 aa (48).

La región N-terminal de la proteína S está compuesta de dos subunidades funcionales: una que corresponde a la unión al receptor ACE2 de la célula huésped (subunidad 1, S1), a través de un dominio de unión al receptor (RBD); y otra responsable de la fusión de las membranas viral y celular (subunidad 2, S2).

Una vez que SARS-CoV, a través de S1-RBD, se une a ACE2 en la superficie de la célula huésped, el complejo ACE2/SARS-CoV promueve la entrada del virus a la célula por medio de dos mecanismos generales: por fusión y por vía endosomal. En el primero, fusión a nivel de la superficie membranal, la enzima proteasa transmembranal de serina 2 asociada a ACE2 (TMPRSS2) escinde proteolíticamente a ACE2, lo que ocasiona que S1 se desprenda de la superficie viral, permitiendo que S2 se fusione con la membrana plasmática de la célula huésped con la consecuente liberación del RNA viral en el citoplasma celular (Fig. 2) (49, 50). En el segundo mecanismo, vía endosomal, la entrada del SARS-CoV es independiente de TMPRSS2 y se lleva a cabo por endocitosis dependiente de ACE2, a través de vesículas recubiertas de clatrina (49, 50). Durante la maduración del endosoma, la disminución del pH en su interior activa la cathepsina B/L, encargada de escindir a la proteína S, lo que permite la fusión de las membranas viral y endosomal para la liberación del RNA viral (Fig. 2) (49, 50). Adicionalmente, existen evidencias de un tercer mecanismo de internalización viral dependiente de balsas lipídicas. Las balsas lipídicas son microdominios funcionales de la membrana ricos en colesterol y esfingolípidos, los cuales actúan como dominios de localización y concentración de proteínas asociadas a la membrana entre las que se incluyen receptores y moléculas de seña-

lización (51). En este mecanismo, el SARS-CoV, a través de la proteína S, se une a ACE2 ubicada en las balsas lipídicas, induciendo la posterior formación de una vesícula endocítica. Después de la internalización, el SARS-CoV experimenta tráfico intracelular dentro de endosomas, se fusiona con lisosomas maduros y libera el RNA viral en el citoplasma de la célula huésped (50, 51).

De manera interesante, e independiente del tipo de mecanismo empleado para la infección viral, la endocitosis subsiguiente da como resultado la desregulación de RAAS debido a la disminución de ACE2 en la membrana celular y de sus funciones, lo que lleva a la pérdida de la protección del equilibrio sistémico mediada por ACE2/Ang 1-7/MasR (52, 53). Se demostró que el incremento resultante en los niveles circulantes de Ang II, por una parte disminuye aún más la presencia de la ACE2 membranal mediante su internalización y degradación por vía lisosomal, y por otra, induce la transcripción de citocinas proinflamatorias que disminuyen la expresión del RNAm de ACE2 por activación de la vía de las MAPKs (ERK1/2, p38 y JNK); ambos mecanismos son dependientes de la activación del receptor AT₁ (54-56).

De igual forma, se reportó la disminución en la expresión de la ACE2 membranal y la reducción en sus niveles de RNAm por acción de IL-4 e IFN- γ (57); ambos eventos son inducidos por la inflamación sistémica y tisular que se genera en respuesta a la infección tanto por SARS-CoV como por SARS-CoV-2, la nueva variante identificada en 2019.

En cuanto a los mecanismos precisos de regulación de la expresión de ACE2, estos continúan sin estar del todo elucidados. Diversos estudios han sugerido que un posible mecanismo regulador de la expresión de ACE2 durante la infección viral puede estar mediado por microRNAs (miRNAs) a través de mecanismos de represión traduccional y/o degradación post-transcripcional (38, 58). Este mecanismo ha sido identificado en diferentes modelos y bajo diferentes condiciones de estudio; por ejemplo, en un modelo de ratas espontáneamente hipertensas (SHR), los niveles de expresión del miRNA-143 se correlacionan negativamente con los niveles circulantes de ACE2 y Ang 1-7 (59). Por otra parte, el tratamiento con telmisartán, un ARB, modula el nivel de expresión del miRNA-146a/b, lo que mejora los niveles de ACE2/Ang1-7

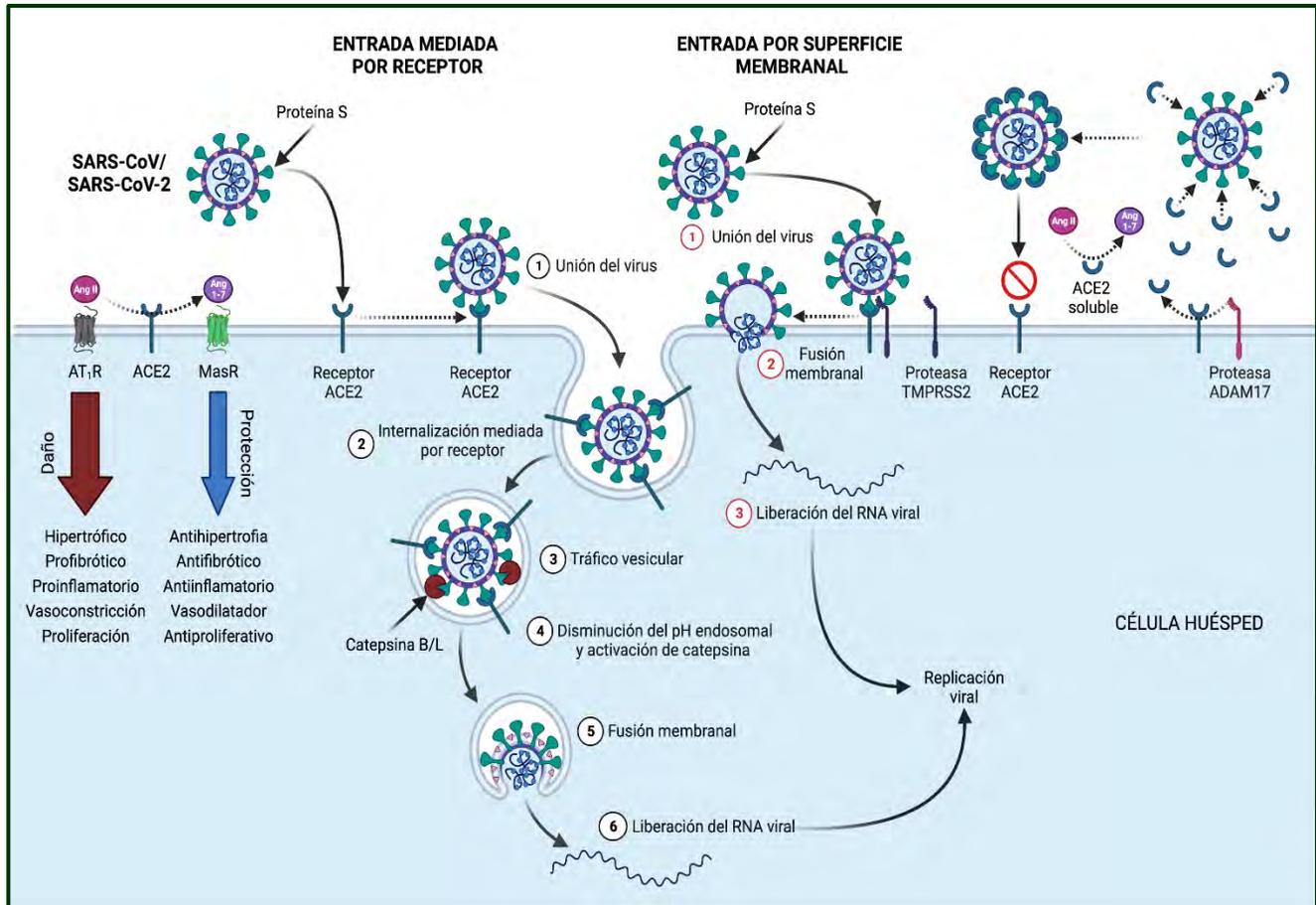


Figura 2. ACE2 en la infección viral. El reconocimiento y la unión del virus se producen por la interacción entre la proteína S viral y la ACE2 de la célula huésped. A nivel de la superficie membranar, la activación de la proteína S es mediada por TMPRSS2, lo que promueve la fusión de la membrana viral con la membrana plasmática celular y la liberación del RNA viral en el citoplasma de las células huésped (pasos 1-3, en rojo). En ausencia de TMPRSS2, la entrada del SARS-CoV-2 se produce a través de endocitosis mediada por ACE2. Durante la maduración del endosoma, la disminución del pH activa a la catepsina B/L, que escinde a la proteína S, lo que permite la fusión de las membranas viral y endosomal para la liberación del RNA viral de los endosomas/lisomas tardíos (pasos 1-6, en negro). Por otra parte, en la superficie membranar, ADAM17 escinde a ACE2, lo que genera una sACE2. sACE, al igual que la ACE2 membranar, es enzimáticamente activa, capaz de generar Ang II a partir de Ang 1-7, además de retener intacto el sitio de interacción con SARS-CoV-2. El complejo sACE2/SARS-CoV-2 limita la proliferación y replicación viral al reducir su entrada en la célula huésped. Sin embargo, la disminución de la ACE2 membranar por la endocitosis viral, disminuye la síntesis de Ang 1-7 y la vía de protección celular por la activación de Ang 1-7/MasR, además de promover el incremento de Ang II y el daño celular por la activación del AT₁R. Abreviaturas: **ADAM17**, desintegrina y metalopeptidasa 17; **Ang II**, angiotensina II; **Ang 1-7**, angiotensina 1-7; **ACE2**, enzima convertidora de angiotensina 2; **AT₁R**, receptor de angiotensina tipo 1; **MasR**, receptor Mas; **Proteína S**, proteína espiga; **TMPRSS2**, enzima proteasa transmembranar de serina 2 asociada a ACE2.

y atenúa la remodelación vascular de la hipertensión arterial (60, 61). Otro hallazgo demuestra que el bloqueo de RAAS en pacientes con enfermedad de arterias coronarias disminuye los niveles de proteína del receptor tipo toll-4 (TLR4) y aumenta la expresión de miRNAs sensibles a TLR4, incluidos miRNA-31, miRNA-181a,

miRNA-16, y miRNA-145 (62). Esta información resulta relevante ya que la activación del TLR4 por SARS-CoV se encuentra implicada en la patogenia del síndrome de dificultad respiratoria aguda grave, posiblemente por medio del mecanismo anteriormente descrito (63).

c) SARS-CoV-2 y RAAS

El SARS-CoV-2 se aisló y secuenció por primera vez en China en enero del 2020 (64). Mediante estudios de microscopía electrónica de transmisión se reveló que el SARS-CoV-2 tiene un diámetro aproximado de 60 a 140 nm, y su morfología es consistente con la de otros miembros de la familia *Coronaviridae*, particularmente con el SARS-CoV. El SARS-CoV-2 es un virus de RNA y, a nivel genético, comparte una identidad de secuencia del 80% con el SARS-CoV. Con base en estos análisis, el Comité Internacional de Taxonomía de Virus nombró al virus SARS-CoV-2; mismo que anteriormente se conocía como el nuevo coronavirus 2019 (2019-nCoV) o coronavirus humano 2019 (hCoV-19) (35).

Se sabe que SARS-CoV-2 presenta una estructura y función similar a la de SARS-CoV. Tiene un genoma de RNA monocatenario de entre 26 y 35 kb, que codifica aproximadamente para 27 proteínas con similitud a proteínas de funciones conocidas, mientras que otras son inciertas/desconocidas o putativas (35).

Las proteínas identificadas de SARS-CoV-2 se han categorizado en tres grupos: proteínas no estructurales, proteínas estructurales y proteínas accesorias. Las proteínas no estructurales están involucradas colectivamente en la replicación del RNA y la síntesis de RNAm viral. Por su parte, las proteínas estructurales, al igual que en el SARS-CoV, incluyen a las proteínas E, M, N, y S, además de la hemaglutinina-esterasa (HE). Las proteínas E y M participan principalmente en el ensamblaje viral, la gemación y la morfogénesis del virión; mientras que la proteína N forma complejos con el RNA genómico viral para generar la nucleocápside. Por su parte, la proteína S es estructuralmente similar a la proteína S del SARS-CoV y es la principal glicoproteína de superficie del SARS-CoV-2. Interactúa directamente con el receptor ACE2 en la superficie de la célula huésped a través de mecanismos similares a los descritos para el SARS-CoV para su interacción, fusión e infección de la célula huésped (35).

Desequilibrio de RAAS por SARS-CoV-2

Debido al papel regulador que desempeña ACE2 en el mantenimiento del estado homeostático de RAAS, la disminución de sus niveles de expresión por la infección por SARS-CoV-2, genera un desequilibrio en la balanza homeostática que se inclina a la activación persistente del eje

Ang II/AT₁R con las consecuencias que genera su hiperactivación. En la siguiente sección se abordarán las principales implicaciones a nivel inflamatorio, cardiovascular y metabólico asociadas a la desregulación de RAAS.

a) Implicaciones Inflamatorias

La infección viral constituye, por sí misma, parte del mecanismo inicial que desencadena la respuesta inflamatoria del huésped. El RNA viral se caracteriza por tener un cap en su extremo 5', una cola poli-A en el 3', y presentar 14 marcos de lectura que codifican para dos poliproteínas replicasas superpuestas 1a y 1ab (PRS1a y PRS1ab), dos proteasas de cisteína, una similar a la papaína (PLpro) y una similar a 3C (3CLpro), y las proteínas accesorias S, M, E y N (33). PLpro y 3CLpro hidrolizan a PRS1a y PRS1ab para generar 16 proteínas no estructurales, implicadas en la replicación viral y formación del virión (65).

Por otro lado, se ha reportado que PLpro activa al factor de transcripción de respuesta de crecimiento temprano-1 (Egr-1) encargado de expresar al gen codificante del TGF- β , involucrado en el desarrollo de fibrosis pulmonar (65). También se ha descrito que disminuye la respuesta de la vía del interferón tipo-1 (IFN-1), a través de su interacción con el complejo proteico formado por la proteína estimuladora de genes de interferón (STING), el factor 3 asociado al receptor de TNF (TRAF3) y la proteína cinasa 1 de unión a TANK (TBK1), con lo cual se evade la respuesta inmune del huésped (66).

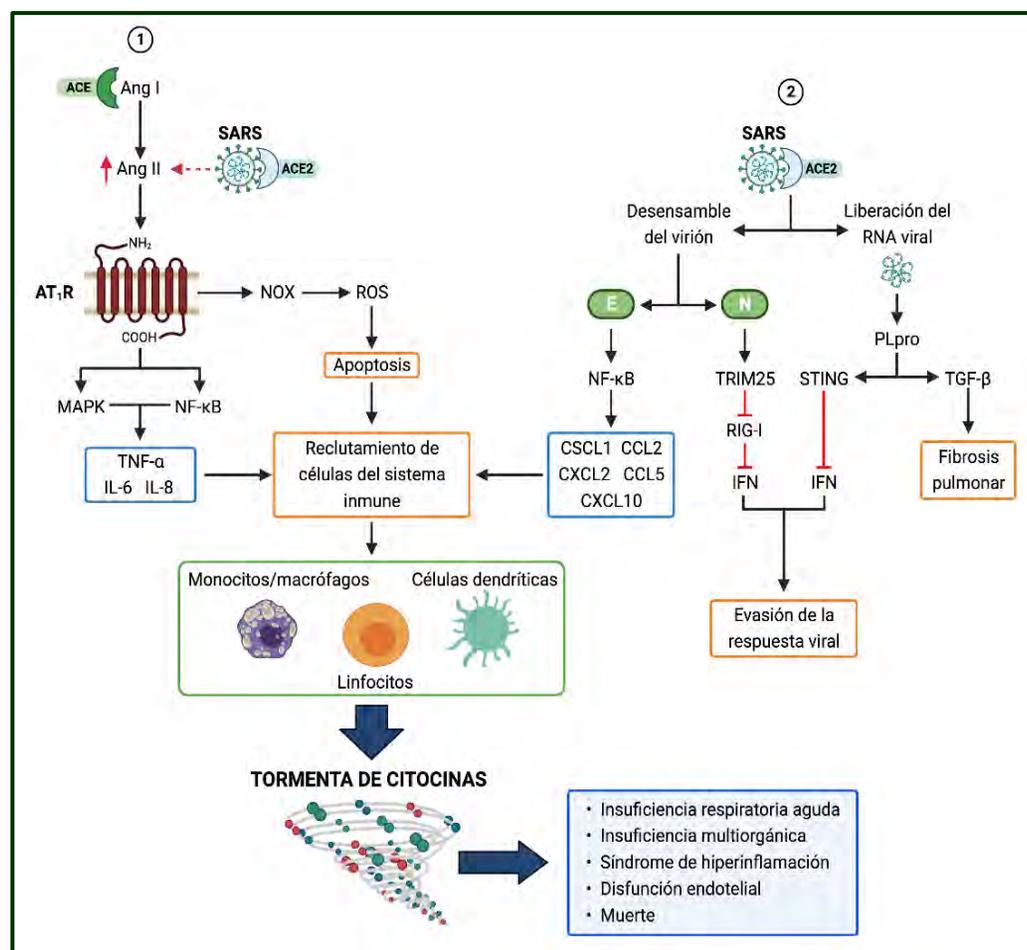
El desensamble de la estructura viral libera a las proteínas accesorias N y E. La biodisponibilidad de la proteína N permite la interacción entre su extremo carboxilo terminal y el dominio SPRY de la proteína de motivo tripartito 25 (TRIM25) previniendo la ubiquitinación del gen I inducible por ácido retinoico (RIG-I), y afectando la vía del IFN (67). Por su parte, las proteínas E libres son responsables de la activación de la vía del NF- κ B que provoca la síntesis de las quimiocinas CCL2, CCL5, CSCL1, CXCL2, CXCL10, y las citocinas IL-6 y el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), lo cual ha permitido determinar que los componentes estructurales del virus tienen un papel importante en los procesos inflamatorios y no solo como accesorios de su morfología (68). Finalmente, al igual que SARS-CoV, SARS-CoV-2 modula negativamente la expresión del RNAm de ACE2 y disminuye su concentración membranal

a través del eje ACE/Ang II/AT₁R y de la actividad de ADAM17 (52, 69). Este eje ha sido identificado como un promotor del estado inflamatorio, a través de la activación de las vías NF- κ B y MAPKs y la fosforilación de los factores transcripcionales CREB y ATF-1, inductores de la expresión de distintas citocinas proinflamatorias, como IL-6, IL-8 y TNF- α (70-72). Aunado a lo anterior, la activación del receptor AT₁ induce estrés oxidante por un incremento en la actividad de la NADPH oxidasa (NOX), y la activación de la caspasa 3, lo cual promueve un proceso de apoptosis en las células alveolares (73).

La producción masiva de citocinas inflamatorias (como las quimiocinas CCL2, CCL5, CSCL1, CXCL2,

CXCL10, y las citocinas IL-6, IL-8 y TNF- α), se encargan de reclutar y activar a linfocitos, macrófagos, monocitos, y células dendríticas, para la síntesis adicional de citocinas (MCP-1, CSF, IL-1 β , TGF- β 1, TNF- α , e IL-6), que amplifican y preservan la respuesta inflamatoria, ocasionando un proceso denominado tormenta de citocinas. La tormenta de citocinas es característica de enfermedades crónico degenerativas como la DM2, el cáncer y actualmente la infección por SARS-CoV-2 debido a que se asocia con una falla multisistémica en distintos tejidos por la persistencia en la síntesis de moléculas proinflamatorias, y en el reclutamiento y acción de células del sistema inmune (74, 75) (Fig. 3).

Figura 3. Tormenta de citocinas inducida por SARS-CoV-2. La infección viral activa y sobre estimula una respuesta inflamatoria por medio de dos mecanismos: 1) por la activación del eje Ang II/AT₁R, que induce la vía de las MAPKs y NF- κ B para la producción de las citocinas TNF- α , IL-6 e IL-8; 2) por el ingreso del virus y su desensamble en el interior celular, siendo la proteína E la inductora de la vía NF- κ B para la producción de distintas quimiocinas (CSCL1, CCL2, CXCL2, CCL5, y CXCL10). Por otro lado, la proteína N activa a TRIM25 para inhibir a RIG-I que afecta la respuesta de la vía del IFN; aunado a esto, la traducción del RNA viral genera a la proteína PLpro que hidroliza a STING para inactivar la vía del IFN, ocasionando una evasión de la respuesta antiviral. La acción de ambos mecanismos ocasiona un reclutamiento y activación de las células del sistema inmune que son necesarias para desencadenar la tormenta de citocinas. Abreviaturas: ACE2, enzima convertidora de angiotensina 2; Ang II, angiotensina II; AT₁R, receptor de angiotensina tipo 1; CCL, CSCL, CXCL, diferentes tipos de quimiocinas IFN, interferón; IL, interleucina; MAPKs, proteínas cinasas activadas por mitógeno; NOX, NADPH oxidasa; PLpro, proteasa



similar a la papaína; NF- κ B, factor nuclear kappa B; RIG-I, gen 1 inducible por ácido retinoico; ROS, especies reactivas de oxígeno; TGF- β , factor de crecimiento transformante beta; TNF- α , factor de necrosis tumoral; TRIM25, proteína de motivo tripartito 25; STING, proteína estimuladora de genes de interferón.

b) Implicaciones Cardiovasculares

La regulación del sistema cardiovascular es crítica para la supervivencia de los organismos multicelulares. En este contexto, RAAS es esencial en el mantenimiento de la homeostasis cardiovascular y renal a través de los ejes ACE/Ang II/AT₁R y ACE2/Ang 1-7/MasR, por lo que el equilibrio entre las acciones de ambos ejes es fisiológicamente relevante. La hiperactividad de RAAS es considerada como determinante en la etiología de enfermedades cardiovasculares, renales y metabólicas y, por lo tanto, representa un objetivo crítico para el diseño de diferentes tipos de terapias.

En condiciones de enfermedad cardiovascular (ECV), el eje ACE/Ang II/AT₁R se encuentra incrementado, lo que desencadena la activación de la vía de las MAPKs, provocando remodelación cardíaca y vascular, disfunción endotelial y aterosclerosis (3). Por otro lado, el eje ACE2/Ang 1-7/MasR disminuye la respuesta inflamatoria a nivel cardiovascular al contrarrestar el efecto del eje Ang II/AT₁R. La vía de señalización ACE2/Ang 1-7/MasR no solo mejora la proliferación celular, la hipertrofia, el estrés oxidante, y la fibrosis vascular, sino también reduce la activación de las cascadas de las MAPKs. Por su parte, la activación del receptor AT₁ desencadena la escisión y liberación de ACE2 de la membrana plasmática a través de un mecanismo dependiente de la vía p38/MAPKs, lo que conduce a una reducción de ACE2 en la superficie celular. Adicionalmente, y como se demostró con otros coronavirus, la replicación del SARS-CoV-2 podría incrementarse como resultado del aumento de la actividad del eje Ang II/AT₁R/MAPKs en pacientes con ECV (36). En este contexto, las complicaciones cardiovasculares más comunes asociadas a la infección por SARS-CoV-2 son la miocarditis, que resulta en infarto agudo al miocardio, insuficiencia cardíaca aguda, arritmias y eventos tromboembólicos venosos (76).

Otro de los órganos altamente afectados por la infección por SARS-CoV-2 es el corazón, ya que la expresión ACE2 se ve disminuida por la infección viral, provocando complicaciones cardiovasculares al alterar el equilibrio Ang II/Ang 1-7 (36, 77). Adicionalmente, se ha reportado que la ACE2 se encuentra más incrementada en pacientes con enfermedades cardíacas (78), por lo que es muy probable que la infección por SARS-CoV-2 sea más pronunciada en estos pacientes y pueda ocasionar un

mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares y en consecuencia un aumento en el número de fallecimientos (20).

Uno de los múltiples mecanismos por los que el eje Ang II/AT₁R conduce a la desregulación del sistema cardiovascular es a través del estrés oxidante (6, 79), que se deriva del desequilibrio entre el aumento de especies reactivas de oxígeno (ROS) y una baja actividad de los mecanismos antioxidantes (6). El estrés oxidante desempeña un papel determinante en la patogénesis y desarrollo de enfermedades cardiovasculares, como hipertensión, aterosclerosis, infarto al miocardio, e insuficiencia cardíaca (6).

La producción de ROS por el eje Ang II/AT₁R involucra la participación de diferentes vías de señalización entre las que se encuentran p38, MK2 y NOX (Fig. 4). Adicionalmente, se ha descrito la producción de ROS a partir de un mecanismo dependiente de la cinasa janus 2 (JAK2), mediante el cual las ROS inducen la actividad de la cinasa asociada a Rho (ROCK) dando como resultado hipertrofia (Fig. 4). Además, Ang II induce la activación de la proteína cinasa II dependiente de Ca²⁺/calmodulina (CaMKII) que fosforila a la histona deacetilasa 4 (HDAC4) promoviendo su exportación nuclear y la activación del factor 2 potenciador de miocitos (MEF2), un factor transcripcional que conduce a la transcripción de genes hipertróficos (Fig. 4) (14).

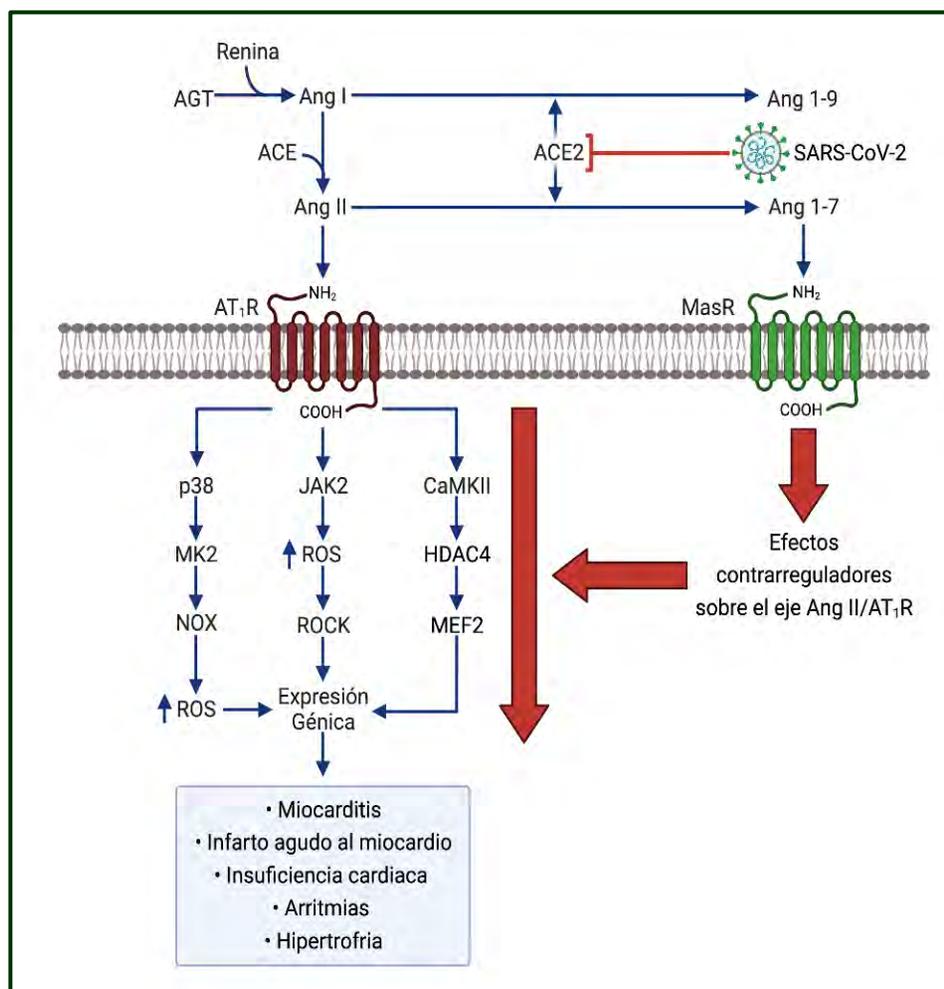
Por otra parte, se ha reportado que el incremento en los niveles de ROS por acción de Ang II/AT₁R induce el incremento de la actividad de ADAM17 y la transactivación del receptor para el factor de crecimiento epidérmico lo que conduce a disfunción vascular, hipertrofia en VSMCs, hipertensión y otras alteraciones cardiovasculares (80, 81). Sin embargo, también se ha descrito que los efectos de la Ang II en la disfunción cardíaca y endotelial por la producción de ROS son contrarregulados a través del eje Ang 1-7/MasR, mediante la disminución de la expresión de la NOX, con la consecuente reducción de los niveles de ROS, y por el incremento en los niveles de NO, lo cual provoca un estado compensatorio que causa la relajación cardíaca mediada por la vía PI3K/Akt/NOS endotelial (82).

Las alteraciones moleculares ocasionadas por el incremento de las ROS, el desequilibrio en el RAAS vascular y la activación de la vía de las MAPKs en el endotelio proporcionan un aumento en la proliferación y engrosamiento de las células

endoteliales, provocando trombosis, espasmos vasculares, aumento en la presión arterial, y la degradación de fibrina/fibrinógeno modificando los vasos sanguíneos y provocando daño al miocardio. El incremento en las ROS también se encuentra asociado a un estado proinflamatorio y prooxidante en el tejido vascular, causando

fibrosis del endotelio y miocardio, aumento en los niveles séricos de triglicéridos y colesterol, generando daño sistémico en pacientes, por lo que las investigaciones actuales se han centrado en disminuir y atenuar los efectos del SARS-CoV-2 sobre las enfermedades cardiovasculares (36, 76, 79).

Figura 4. Señalización de RAAS relacionadas con alteraciones cardiacas. La inactivación de ACE-2 impide la activación del receptor Mas que forma parte del eje ACE2/Ang 1-7/MasR, que contrarresta los efectos de las acciones del receptor AT₁. Lo anterior provoca un incremento en los niveles de Ang II que aumenta el riesgo de complicaciones cardiovasculares. Este es el caso de la hipertrofia generada por la sobreactivación del receptor AT₁, el cual activa las vías p38/MK2/NOX, JAK2/ROS/ROCK y CaMKII/MEF2 que generan ROS y la activación de MEF2, incrementando la expresión de genes hipertroáficos. El eje ACE2/Ang 1-7/MasR contrarresta los efectos dañinos del eje ACE/Ang II/AT₁R. Abreviaturas: **ACE2**, enzima convertidora de angiotensina; **MasR**, Receptor Mas; **AT₁R**, receptor de angiotensina II tipo 1; **Ang II**, angiotensina II; **p38**, proteína cinasa activada por mitógeno p38; **MEF2**, factor 2 potenciador de miocitos; **MK2**, proteína cinasa activada por proteína cinasa activada por mitógeno 2; **NOX**, NADPH oxidasa; **JAK2**, cinasa janus 2; **ROS**, especies reactivas de oxígeno; **ROCK**, proteína cinasa asociada a Rho; **CaMKII**, proteína cinasa II dependiente de Ca²⁺/calmodulina.



c) Implicaciones Metabólicas

Evidencia clínica y experimental ha demostrado consistentemente que la desregulación de RAAS es crítica para el desarrollo de diversas alteraciones metabólicas (15). Se ha reportado que el incremento en la actividad del eje ACE/Ang II/AT₁R, asociada con la disminución de la expresión de ACE2 y por tanto de las funciones reguladas por su eje Ang 1-7/MasR, produce dislipidemia, intolerancia a la glucosa, resistencia a la insulina, obesidad, y DM2, además de varios

trastornos cardiovasculares, como disfunción endotelial y aterosclerosis (21).

La mayoría de las evidencias que correlacionan que alteraciones en RAAS están directa o indirectamente implicadas en alteraciones metabólicas, proviene del uso clínico de inhibidores de RAAS, que incluyen a los ACEIs y a los ARBs. Estos fármacos son ampliamente utilizados para el tratamiento de hipertensión, insuficiencia cardíaca, y enfermedad coronaria, en las que existe una clara sobreactivación del eje Ang II/AT₁R,

y se ha demostrado que su uso mejora la resistencia a la insulina y disminuye la incidencia de DM2, lo que explica la estrecha asociación entre hipertensión y DM2. También se ha demostrado que alteraciones en el eje ACE2/Ang 1-7/MasR, como sucede en ratones *knockout* para el receptor Mas (Mas^{-/-}), presentan una pérdida significativa en el perfil metabólico, con dislipidemia, resistencia a la insulina y disminución en la expresión de adiponectina y GLUT-4 en el tejido adiposo (21).

La ACE2 representa un importante vínculo molecular entre la resistencia a la insulina y la gravedad por COVID-19. Como se mencionó, la principal función fisiológica de la ACE2 es la conversión de la Ang II en Ang 1-7. Debido a que la Ang II es el componente predominante de RAAS asociado a resistencia a la insulina y disfunción cardiovascular (15, 83, 84), al ser degradada por ACE2 se protege contra sus efectos, reduciendo la resistencia a la insulina al disminuir el estrés oxidante celular, mejorando la señalización de la insulina y el transporte de glucosa estimulado por la insulina (83).

Por otra parte, la obesidad se encuentra asociada a la inflamación crónica derivada del tejido adiposo visceral disfuncional, lo que conlleva a alteraciones metabólicas sustanciales que eventualmente podrían conducir a complicaciones como dislipidemia, DM2, hipertensión, ECV e insuficiencia respiratoria crónica (85, 86). El tejido adiposo visceral disfuncional puede causar efectos proinflamatorios, regulados por adipocinas y Ang II, además de la presencia y alta actividad de células inmunes infiltradas en este tejido (87, 88). En adición a los efectos inflamatorios que inducen Ang II/AT₁R, se ha demostrado que también ocasionan estrés oxidante y estrés del retículo, los cuales se encuentran íntimamente asociados al desarrollo de resistencia a la insulina (88, 89).

De forma interesante, se reportó que la expresión de ACE2 es abundante en tejido adiposo visceral (86, 90) y que ejerce efectos sistémicos sobre el sistema cardiovascular. Adicionalmente, se identificó que una mayor disponibilidad de leptina, una de las adipocinas más importantes relacionada con efectos proinflamatorios, está asociada con el incremento en los niveles de Ang II, y con la disminución de la expresión y actividad de la ACE2 (86). Por lo anterior, se ha sugerido que el exceso de tejido adiposo visceral en pacientes con COVID-19 puede impulsar la progresión de

la enfermedad, especialmente al agravar la cascada de reacciones hiperinflamatorias (tormenta de citocinas), lo que puede provocar insuficiencia multiorgánica en pacientes con COVID-19 (86, 90).

Un dato relevante que puede explicar la severidad del contagio viral en personas con obesidad, deriva del antecedente que existe sobre el papel que desempeña el tejido adiposo como un reservorio para diferentes virus patógenos, como el adenovirus humano Ad-36, el virus de la influenza A, el VIH, y el citomegalovirus, por lo que el SARS-CoV-2, por analogía, podría infectar el tejido adiposo y luego extenderse a otros órganos (85, 86).

Existe evidencia clínica que demuestra que en pacientes diabéticos, los ACEIs y ARBs aumentan los niveles de expresión de ACE2 y potencialmente incrementan el riesgo y la gravedad de la infección por COVID-19, debido a una mayor expresión y disponibilidad de ACE2 que facilita la infección por SARS-CoV-2 (91).

Restaurando el desequilibrio

Se han desarrollado diversos fármacos reguladores del eje Ang II/AT₁R incluyendo los ACEIs, los ARBs y los antagonistas de los receptores de aldosterona, que ayudan a regular la homeostasis del sistema para contrarrestar complicaciones cardiovasculares y renales que derivan de la alteración de RAAS (92).

Actualmente, la investigación científica se ha centrado en el estudio de los ARBs y su posible beneficio en pacientes infectados por SARS-CoV-2 (46, 93). Sin embargo, existe evidencia experimental contradictoria sobre los efectos benéficos de estos fármacos. Se ha reportado que el uso crónico de antagonistas del receptor AT₁, como el losartan y el olmersatan, pueden incrementar la expresión de ACE2 tanto en modelos animales como en humanos (94), con consecuencias perjudiciales para los pacientes con COVID-19, al incrementar los sitios de interacción del virus en la célula (92). Contrario a estos reportes, existe evidencia de que el uso de diversos ARBs en pacientes infectados con SARS-CoV-2 los protege contra lesión pulmonar aguda en lugar de ponerlos en mayor riesgo de desarrollar un estado grave de la enfermedad. Lo anterior puede deberse al bloqueo de la activación excesiva del eje Ang II/AT₁R que es causada por la infección viral, así como a la regulación positiva de la expresión de la ACE2, que reduciría la generación de Ang II por ACE,

incrementando la síntesis de Ang 1-7 para promover efectos vasodilatadores y antiinflamatorios (41, 95).

En el caso de la aldosterona y su receptor, estos se han visto asociados a diversas complicaciones cardiovasculares, al promover inflamación renal y fibrosis, condiciones que favorecen la producción y liberación de ROS, por lo que su bloqueo por antagonistas reduce el riesgo de esas complicaciones (12), y muestra efectos benéficos, principalmente en pacientes con ECV (96). Asimismo, se ha observado que, al igual que los ARBs, el uso terapéutico de antagonistas del MR induce el incremento en la expresión de ACE2 (97), generando las mismas consideraciones sobre el impacto en el mejoramiento o empeoramiento de la infección por SARS-CoV-2.

El empleo de la forma soluble de ACE2 es otra estrategia terapéutica considerada para contrarrestar la infección y progresión del COVID-19. Se tiene evidencia experimental de que el incremento de sACE2 limita la proliferación y replicación viral, ya que mantiene la capacidad de unir al virus, y extracelularmente reduce su entrada en la célula huésped. De esta forma, sACE2 bloquea de manera eficaz la asociación del SARS-CoV-2 con su receptor celular membranar y evita lesiones pulmonares (37, 46, 69). Recientemente se reportó que la replicación del SARS-CoV-2 se puede abolir *in vitro* mediante el uso de la sACE2 recombinante fusionada a la región Fc de la inmunoglobulina humana IgG1 (46, 98), por lo que actualmente esta proteína recombinante se considera como un agente terapéutico potencial para el tratamiento del COVID-19 (46, 98, 99).

En el caso de los ACEIs, estos se han empleado por su alta efectividad en bloquear la transformación de Ang I en Ang II y disminuir los efectos del eje Ang II/AT₁R. Se emplean para regular la presión arterial, tratar la insuficiencia y disfunción cardíaca, prevenir accidentes cerebrovasculares y tratar la nefropatía diabética en pacientes con hipertensión y DM2, (100). Sin embargo, el uso de estos fármacos en pacientes con afecciones cardiovasculares y que han contraído COVID-19 ha sido cuestionada por la evidencia de que los ACEIs inducen la síntesis de ACE2, a pesar de que a la fecha no existe evidencia experimental ni clínica que sugiera una mayor susceptibilidad a la infección por SARS-CoV-2. En este contexto, un estudio clínico reciente reveló que pacientes hipertensos hospitalizados con COVID-19 y tratados con una

combinación de ACEIs/ARBs por hipertensión durante 28 días, mostraron un menor riesgo de mortalidad por todas las causas debido a COVID-19 en comparación con pacientes que recibieron un tratamiento antihipertensivo distinto a la administración de ACEIs/ARBs (100, 101). Además, existe evidencia categórica que respalda el uso de ACEIs y ARBs de manera positiva porque el bloqueo de RAAS puede proteger al paciente con COVID-19 de la gravedad del daño pulmonar y potencialmente de las alteraciones cardiovasculares causadas por la infección viral (100).

Con la aparición de enfermedades emergentes, una de las estrategias terapéuticas esperadas es el desarrollo de medicamentos "originales". Sin embargo, su desarrollo regularmente requiere años de investigación científica y médica, por lo que el reposicionamiento de medicamentos es, a menudo, considerado como una estrategia efectiva para enfrentar brotes infecciosos urgentes y graves, como el causado por el SARS-CoV-2. Mediante el uso de un método de búsqueda y detección virtual basada en el análisis estructural de diversos fármacos clínicamente aprobados de una biblioteca química de aproximadamente 7 mil medicamentos, se identificaron aquellos con potencial estructural para interactuar con la ACE2 humana, con el objetivo de prevenir su reconocimiento por el SARS-CoV-2 y de esta forma inhibir su entrada a la célula (102). Entre estos medicamentos se encuentran: 1) el burixafor, un potente y selectivo antagonista de los receptores CXCR4 que es empleado en diversos cánceres hematológicos y en cardiopatía isquémica; 2) la fluprofilina, un fármaco con acciones broncodilatadoras, antialérgicas y empleado en asma, bronquitis y enfisema, y 3) la edotecarina, un potente inhibidor de la DNA-topoisomerasa 1, empleado para el tratamiento de diversos cánceres, como el mamario, de estómago y esofágico (102). Estos fármacos son prometedores candidatos para estabilizar una conformación cerrada (sustrato/inhibidor unido) de la ACE2, cambiando así las posiciones relativas de los residuos exteriores críticos de la enzima que son reconocidos por el SARS-CoV-2.

Por otro lado, se ha demostrado que diferentes análogos de la Ang 1-7, como el AVE0991, el hidroxipropil β -ciclodextrina (HP β CD)/Ang 1-7, la Ang 1-7 cíclica, el CGEN-856 y el CGEN-857 ejercen efectos protectores y contrarreguladores del efecto inflamatorio y deletéreo de la sobre-

activación del eje Ang II/AT₁R, por lo que se han sugerido como una posible estrategia en el tratamiento de la infección SARS-CoV-2 ([103](#), [104](#)).

A pesar de las evidencias clínicas y experimentales sobre el uso de fármacos que regulan las acciones de RAAS, a la fecha no existe un tratamiento específico para la infección por SARS-CoV-2. Distintos reportes clínicos han estudiado la eficiencia de los corticosteroides, hormonas esteroideas derivadas del metabolismo del colesterol y producidas en la corteza adrenal ([105](#), [106](#)). En relación con esto, la dexametasona, un glucocorticoide sintético empleado como fármaco de primera línea terapéutica, ha demostrado una eficaz acción antiinflamatoria e inhibitoria de la tormenta de citocinas generada por un gran número de enfermedades inflamatorias, como trastornos autoinmunes e infecciones respiratorias ([106](#)). Los mecanismos de acción de la dexametasona se inician por su unión al receptor de glucocorticoides citosólico, el cual una vez activo se transloca al interior del núcleo en donde inhibe la transcripción génica de citocinas proinflamatorias como la IL-1 β , IL-6, IL-8, y TNF- α , moléculas de adhesión celular y receptores relacionados con la respuesta inflamatoria ([105](#), [106](#)).

Debido a sus características terapéuticas, los glucocorticoides, y en particular la dexametasona, fueron ampliamente utilizados durante los brotes de SARS-CoV ([107](#), [108](#)) y del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) ([108](#)). Desde el brote del SARS-CoV-2 en 2019, los glucocorticoides se han utilizado en pacientes contagiados además de otras terapias recomendadas por la OMS. En este sentido, estudios clínicos realizados por diversos grupos de investigación mostraron que la administración de dexametasona puede tener un cierto efecto terapéutico con la reducción de complicaciones y mortalidad en pacientes con SARS-CoV-2; sin embargo, ninguno de los estudios ha demostrado que su uso tenga un efecto preventivo ([109](#), [110](#)). A pesar de sus efectos antiinflamatorios, sobre los mecanismos posiblemente implicados en las acciones terapéuticas de la dexametasona, a la fecha no es claro cómo este glucocorticoide ejerce sus efectos. Recientemente, mediante estudios de acoplamiento molecular y resonancia de plasmón de superficie (SPR), el grupo de Zhang y colaboradores propusieron que la dexametasona interacciona con ACE2, impidiendo de esta forma la entrada del SARS-CoV-2 a la célula ([108](#)).

Otra consideración importante del desequilibrio de RAAS, es que el aumento de los niveles de Ang II debido a la disminución de ACE2 en COVID-19 se asocia a un cambio en el equilibrio prorenina/renina. Aunque se conoce bien que la interacción Ang II/AT₁R representa un mecanismo regulador negativo de la liberación de renina, se tiene evidencia de que la elevada activación del receptor AT₁ por el aumento de Ang II, promueve la expresión del PRR. Además, Ang II/AT₁R también genera prostaglandina E₂, lo que incrementa la secreción de renina y la activación del PRR. Lo anterior conllevaría a la activación de un ciclo de retroalimentación positiva en RAAS, el cual podría ser el causante de una respuesta hiperinmune que conduzca a las manifestaciones graves de la COVID-19, incluida la tormenta de citocinas. Además, la mayor expresión de prorenina en diabéticos e hipertensos correlaciona con la mayor mortalidad en este grupo de pacientes con COVID-19, por lo que el bloqueo del PRR mediante el diseño y uso de antagonistas ayudará a frenar las vías alternativas de inflamación en la situación de RAAS desregulada ([28](#)).

Conclusiones

En esta revisión hemos descrito el mecanismo de invasión del virus, así como los conocimientos previos de la familia de coronavirus, la relación con la vía de RAAS, y las complicaciones inflamatorias, metabólicas y cardiovasculares. La interacción entre el virus y la ACE2 del tejido pulmonar disminuye las acciones contrarreguladoras del eje Ang 1-7/MasR, pero presentan un aumento en los procesos inflamatorios involucrados en el desarrollo de complicaciones metabólicas y cardiovasculares, principales responsables de la muerte por COVID-19. Los fármacos que se han utilizado y que se han propuesto para el tratamiento de la infección por SARS-CoV-2 son los ACEIs y ARBs en pacientes contagiados, pero con comorbilidades cardiovasculares. Así mismo, se han desarrollado estrategias para el diseño de sACE2 recombinantes que permitirán inhibir el ingreso del virus al interior celular donde lleva a cabo su mecanismo de replicación viral y la inducción de la síntesis de citocinas proinflamatorias, que hiperestimula la respuesta inmunológica, proceso denominado tormenta de citocinas. El uso de fármacos inhibidores de la tormenta de citocinas, señalada como la principal causa de muerte en pacientes con COVID-19, es uno de los trata-

mientos más recurrentes en pacientes contagiados. Sin embargo, los estudios actuales no han podido dar resultados concluyentes sobre la eficiencia del uso de los distintos fármacos antiinflamatorios como coadyuvantes en el tratamiento contra esta enfermedad.

El surgimiento de SARS-CoV-2, presentó un reto para los sistemas de salud a nivel mundial, así como en el entendimiento por parte de distintos grupos de investigación y aún más para el desarrollo de tratamientos eficaces para la atenuación de sus síntomas, por lo que su investigación sigue en constante desarrollo. 

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, Cinvestav, por el apoyo recibido (JAO-R) y al CONACYT por las becas otorgadas (LFH-L, CVU: 1057608 y EA-R, CVU: 1073659). También dan las gracias a la M. en C. Karla Daniela Hernández González por la revisión y las sugerencias para mejorar la redacción del texto.

REFERENCIAS

- Hunyady L, Catt KJ. Pleiotropic AT1 receptor signaling pathways mediating physiological and pathogenic actions of angiotensin II. *Molecular Endocrinology*. 2006;20(5):953-70.
- Ferrario CM, Strawn WB. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System and Proinflammatory Mediators in Cardiovascular Disease. *The American Journal of Cardiology*. 2006;98(1):121-8.
- Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko AV, Sazonova MA, Orekhov AN. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(13):6702.
- Afsar B, Afsar RE, Ertuglu LA, Kuwabara M, Ortiz A, Covic A, et al. Renin-angiotensin system and cancer: epidemiology, cell signaling, genetics and epigenetics. *Clin Transl Oncol*. 2021;23(4):682-96.
- Samavati L, Uhal BD. ACE2, Much More Than Just a Receptor for SARS-COV-2. *Front Cell Infect Microbiol*. 2020;10(317):1-9.
- Ekholm M, Kahan T. The Impact of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System on Inflammation, Coagulation, and Atherothrombotic Complications, and to Aggravated COVID-19. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12(1534).
- Holly JMP, Biernacka K, Maskell N, Perks CM. Obesity, Diabetes and COVID-19: An Infectious Disease Spreading From the East Collides With the Consequences of an Unhealthy Western Lifestyle. *Frontiers in Endocrinology*. 2020;11(665).
- Sarzani R, Allevi M, Giulietti F, Di Pentima C, Re S, Giordano P, et al. The Identikit of Patient at Risk for Severe COVID-19 and Death: The Dysregulation of Renin-Angiotensin System as the Common Theme. *Journal of Clinical Medicine*. 2021;10(24):5883.
- Beyerstedt S, Casaro EB, Rangel ÉB. COVID-19: angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) expression and tissue susceptibility to SARS-CoV-2 infection. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*. 2021;40(5):905-19.
- Skrbic R, Igic R. Seven decades of angiotensin (1939–2009). *Peptides*. 2009;30(10):1945-50.
- Ocaranza MP, Riquelme JA, García L, Jalil JE, Chiong M, Santos RAS, et al. Counter-regulatory renin–angiotensin system in cardiovascular disease. *Nature Reviews Cardiology*. 2020;17(2):116-29.
- Carey RM, Padia SH. Physiology and Regulation of the Renin–Angiotensin–Aldosterone System. In: Singh AK, Williams GH, editors. *Textbook of Nephro-Endocrinology*; Elsevier; 2018. p. 1-25.
- Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2017;94:317-25.
- Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiological reviews*. 2018;98(3):1627-738.

15. Olivares-Reyes JA, Arellano-Plancarte A, Castillo-Hernandez JR. Angiotensin II and the development of insulin resistance: Implications for diabetes. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2009;302(2):128-39.
16. Bosnyak S, Jones S, Emma, Christopoulos A, Aguilar M-I, Thomas G, Walter, Widdop E, Robert. Relative affinity of angiotensin peptides and novel ligands at AT1 and AT2 receptors. *Clinical Science*. 2011;121(7):297-303.
17. Vear A, Gaspari T, Thompson P, Chai SY. Is There an Interplay Between the Functional Domains of IRAP? *Frontiers in Cell and Developmental Biology*. 2020;8.
18. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, et al. A Novel Angiotensin-Converting Enzyme-Related Carboxypeptidase (ACE2) Converts Angiotensin I to Angiotensin 1-9. *Circulation Research*. 2000;87(5):e1-e9.
19. Serhan N, Cenac N, Basso L, Gaudenzio N. Mas-related G protein-coupled receptors (Mrgprs) – Key regulators of neuroimmune interactions. *Neuroscience Letters*. 2021;749:135724.
20. Patel VB, Zhong J-C, Grant MB, Oudit GY. Role of the ACE2/Angiotensin 1–7 Axis of the Renin–Angiotensin System in Heart Failure. *Cir Res*. 2016;118(8):1313-26.
21. Santos SHS, Andrade JMO. Angiotensin 1–7: A peptide for preventing and treating metabolic syndrome. *Peptides*. 2014;59:34-41.
22. Chappell MC, Pirro NT, Sykes A, Ferrario CM. Metabolism of Angiotensin-(1–7) by Angiotensin-Converting Enzyme. *Hypertension*. 1998;31(1):362-7.
23. Deddish PA, Marcic B, Jackman HL, Wang H-Z, Skidgel RA, Erdős EG. N-Domain-Specific Substrate and C-Domain Inhibitors of Angiotensin-Converting Enzyme. *Hypertension*. 1998;31(4):912-7.
24. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiological Reviews*. 2006;86(3):747-803.
25. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer J-D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *The Journal of Clinical Investigation*. 2002;109(11):1417-27.
26. Quadri SS, Cooper C, Ghaffar D, Vaishnav H, Nahar L. The Pathological Role of Pro(Renin) Receptor in Renal Inflammation. *Journal of Experimental Pharmacology*. 2021;Volume 13:339-44.
27. Ramkumar N, Kohan DE. The (pro)renin receptor: an emerging player in hypertension and metabolic syndrome. *Kidney International*. 2019;95(5):1041-52.
28. Shankar S, Kumar A, Patidar D, Kanukuntla S, Wig N. Renin-angiotensin system in the pathogenesis of COVID-19 and possible drug targets. *Journal of Primary Care Specialties*. 2021;2(2):33-7.
29. Nguyen G. Renin/prorenin receptors. *Kidney International*. 2006;69(9):1503-6.
30. Huang J, Siragy HM. Glucose Promotes the Production of Interleukine-1 β and Cyclooxygenase-2 in Mesangial Cells via Enhanced (Pro)Renin Receptor Expression. *Endocrinology*. 2009;150(12):5557-65.
31. Scheffe JH, Menk M, Reinemund J, Effertz K, Hobbs RM, Pandolfi PP, et al. A Novel Signal Transduction Cascade Involving Direct Physical Interaction of the Renin/Prorenin Receptor With the Transcription Factor Promyelocytic Zinc Finger Protein. *Circulation Research*. 2006;99(12):1355-66.
32. Li W, Liu J, Hammond SL, Tjalkens RB, Saifudeen Z, Feng Y. Angiotensin II regulates brain (pro)renin receptor expression through activation of cAMP response element-binding protein. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2015;309(2):R138-R47.
33. Rota PA. Characterization of a Novel Coronavirus Associated with Severe Acute Respiratory Syndrome. *Science*. 2003;300(5624):1394-9.
34. Holmes KV. SARS-Associated Coronavirus. *N Engl J Med*. 2003;348(20):1948-51.
35. Tali SHS, LeBlanc JJ, Sadiq Z, Oyewunmi OD, Camargo C, Nikpour B, et al. Tools and Techniques for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)/COVID-19 Detection. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(3):e00228-20.
36. Wehbe Z, Hammoud S, Soudani N, Zaraket H, El-Yazbi A, Eid AH. Molecular Insights Into SARS COV-2 Interaction With Cardiovascular Disease: Role of RAAS and MAPK Signaling. *Front Pharmacol*. 2020;11(836).
37. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the

- SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4.
38. Badawi S, Ali BR. ACE2 Nascence, trafficking, and SARS-CoV-2 pathogenesis: the saga continues. *Human Genomics*. 2021;15(1).
39. García-Escobar A, Vera-Vera S, Jurado-Román A, Jiménez-Valero S, Galeote G, Moreno R. Calcium Signaling Pathway Is Involved in the Shedding of ACE2 Catalytic Ectodomain: New Insights for Clinical and Therapeutic Applications of ACE2 for COVID-19. *Biomolecules*. 2022;12(1):76.
40. Jia H. Pulmonary Angiotensin-Converting Enzyme 2 (ACE2) and Inflammatory Lung Disease. *Shock*. 2016;46(3).
41. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, Guan B, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature*. 2005;436(7047):112-6.
42. Bártová E, Legartová S, Krejčí J, Arcidiacono OA. Cell differentiation and aging accompanied by depletion of the ACE2 protein. *Aging*. 2020:22495-508.
43. Mahmudpour M, Roozbeh J, Keshavarz M, Farrokhi S, Nabipour I. COVID-19 cytokine storm: The anger of inflammation. *Cytokine*. 2020;133:155151.
44. Jia HP, Look DC, Tan P, Shi L, Hickey M, Gakhar L, et al. Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*. 2009;297(1):L84-L96.
45. Lambert DW, Yarski M, Warner FJ, Thornhill P, Parkin ET, Smith AI, et al. Tumor Necrosis Factor- α Convertase (ADAM17) Mediates Regulated Ectodomain Shedding of the Severe-acute Respiratory Syndrome-Coronavirus (SARS-CoV) Receptor, Angiotensin-converting Enzyme-2 (ACE2). *Journal of Biological Chemistry*. 2005;280(34):30113-9.
46. Pang J, Liu M, Ling W, Jin T. Friend or foe? ACE2 inhibitors and GLP-1R agonists in COVID-19 treatment. *Obes Med*. 2021;22:100312.
47. Úri K, Fagyas M, Mányiné Siket I, Kertész A, Csanádi Z, Sándorfi G, et al. New Perspectives in the Renin-Angiotensin-Aldosterone System (RAAS) IV: Circulating ACE2 as a Biomarker of Systolic Dysfunction in Human Hypertension and Heart Failure. *PLoS ONE*. 2014;9(4):e87845.
48. Huang Y, Yang C, Xu X-F, Xu W, Liu S-W. Structural and functional properties of SARS-CoV-2 spike protein: potential antiviral drug development for COVID-19. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2020;41(9):1141-9.
49. Heurich A, Hofmann-Winkler H, Gierer S, Liepold T, Jahn O, Pohlmann S. TMPRSS2 and ADAM17 Cleave ACE2 Differentially and Only Proteolysis by TMPRSS2 Augments Entry Driven by the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Protein. *Journal of Virology*. 2014;88(2):1293-307.
50. Cesar-Silva D, Pereira-Dutra FS, Moraes Giannini ALM, Jacques G, De Almeida CJG. The Endolysosomal System: The Acid Test for SARS-CoV-2. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(9):4576.
51. Lu Y, Liu DX, Tam JP. Lipid rafts are involved in SARS-CoV entry into Vero E6 cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2008;369(2):344-9.
52. Bobkova NV. The Balance between Two Branches of RAS Can Protect from Severe COVID-19 Course. *Biochem Suppl Ser A Membr Cell Biol*. 2021;15(1):36-51.
53. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System: Celebrating the 20th Anniversary of the Discovery of ACE2. *Circ Res*. 2020;126(10):1456-74.
54. Rezaei M, Ziai SA, Fakhri S, Pouriran R. ACE2: Its potential role and regulation in severe acute respiratory syndrome and COVID-19. *Journal of Cellular Physiology*. 2021;236(4):2430-42.
55. Deshotels MR, Xia H, Sriramula S, Lazartigues E, Filipeanu CM. Angiotensin II Mediates Angiotensin Converting Enzyme Type 2 Internalization and Degradation Through an Angiotensin II Type I Receptor-Dependent Mechanism. *Hypertension*. 2014;64(6):1368-75.
56. Guney C, Akar F. Epithelial and Endothelial Expressions of ACE2: SARS-CoV-2 Entry Routes. *Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences*. 2021;24:84-93.
57. de Lang A, Osterhaus ADME, Haagmans BL. Interferon- γ and interleukin-4 downregulate expression of the SARS coronavirus receptor ACE2 in Vero E6 cells. *Virology*. 2006;353(2):474-81.
58. Mallick B, Ghosh Z, Chakrabarti J. MicroRNome Analysis Unravels the Molecular Basis of SARS Infection in

- Bronchoalveolar Stem Cells. *PLoS ONE*. 2009;4(11):e7837.
59. Gu Q, Wang B, Zhang X-F, Ma Y-P, Liu J-D, Wang X-Z. Contribution of renin-angiotensin system to exercise-induced attenuation of aortic remodeling and improvement of endothelial function in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovascular Pathology*. 2014;23(5):298-305.
60. Takahashi Y, Satoh M, Minami Y, Tabuchi T, Itoh T, Nakamura M. Expression of miR-146a/b is associated with the Toll-like receptor 4 signal in coronary artery disease: effect of renin-angiotensin system blockade and statins on miRNA-146a/b and Toll-like receptor 4 levels. *Clinical Science*. 2010;119(9):395-405.
61. Zhong JC, Ye JY, Jin HY, Yu X, Yu HM, Zhu DL, et al. Telmisartan attenuates aortic hypertrophy in hypertensive rats by the modulation of ACE2 and profilin-1 expression. *Regul Pept*. 2011;166(1-3):90-7.
62. Satoh M, Takahashi Y, Tabuchi T, Tamada M, Takahashi K, Itoh T, et al. Circulating Toll-like receptor 4-responsive microRNA panel in patients with coronary artery disease: results from prospective and randomized study of treatment with renin-angiotensin system blockade. *Clinical Science*. 2014;128(8):483-91.
63. Gralinski LE, Sheahan TP, Morrison TE, Menachery VD, Jensen K, Leist SR, et al. Complement Activation Contributes to Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Pathogenesis. *mBio*. 2018;9(5):e01753-18.
64. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen Y-M, Wang W, Song Z-G, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020;579(7798):265-9.
65. Li S-W, Wang C-Y, Jou Y-J, Yang T-C, Huang S-H, Wan L, et al. SARS coronavirus papain-like protease induces Egr-1-dependent up-regulation of TGF- β 1 via ROS/p38 MAPK/STAT3 pathway. *Sci Rep*. 2016;6(1):25754.
66. Chen X, Yang X, Zheng Y, Yang Y, Xing Y, Chen Z. SARS coronavirus papain-like protease inhibits the type I interferon signaling pathway through interaction with the STING-TRAF3-TBK1 complex. *Protein & cell*. 2014;5(5):369-81.
67. Chang CY, Liu HM, Chang MF, Chang SC. Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Nucleocapsid Protein Suppresses Type I and Type III Interferon Induction by Targeting RIG-I Signaling. *Journal of virology*. 2020;94(13).
68. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Regla-Nava JA, Jimenez-Guardeno JM, Fernandez-Delgado R, Fett C, et al. Inhibition of NF-kappaB-mediated inflammation in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected mice increases survival. *Journal of virology*. 2014;88(2):913-24.
69. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, Guan B, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nature Med*. 2005;11(8):875-9.
70. Jamaluddin M, Meng T, Sun J, Boldogh I, Han Y, Brasier AR. Angiotensin II Induces Nuclear Factor (NF)- κ B1 Isoforms to Bind the Angiotensinogen Gene Acute-Phase Response Element: A Stimulus-Specific Pathway for NF- κ B Activation. *Molecular endocrinology*. 2000;14(1):99-113.
71. Mizutani T, Fukushi S, Saijo M, Kurane I, Morikawa S. Phosphorylation of p38 MAPK and its downstream targets in SARS coronavirus-infected cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;319(4):1228-34.
72. Skurk T, van Harmelen V, Hauner H. Angiotensin II stimulates the release of interleukin-6 and interleukin-8 from cultured human adipocytes by activation of NF-kappaB. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2004;24(7):1199-203.
73. Zhang H. Angiotensin II-induced superoxide anion generation in human vascular endothelial cells Role of membrane-bound NADH-/NADPH-oxidases. *Cardiovascular research*. 1999;44(1):215-22.
74. He L, Ding Y, Zhang Q, Che X, He Y, Shen H, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS. *J Pathol*. 2006;210(3):288-97.
75. Mehrabadi ME, Hemmati R, Tashakor A, Homaei A, Yousefzadeh M, Hemati K, et al. Induced dysregulation of ACE2 by SARS-CoV-2 plays a key role in COVID-19 severity. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*. 2021;137:111363.
76. Long B, Brady WJ, Koyfman A, Gottlieb M. Cardiovascular complications in COVID-19. *Am J Emerg Med*. 2020;38(7):1504-7.

77. Piątek Z, Gać P, Poręba M. The COVID-19 pandemic, heart and cardiovascular diseases: What we have learned. *Dent Med Probl.* 2021;58(2):219-27.
78. Nicin L, Abplanalp WT, Mellentin H, Kattih B, Tombor L, John D, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts. *European Heart Journal.* 2020;41(19):1804-6.
79. Gencer S, Lacy M, Atzler D, Van Der Vorst EPC, Döring Y, Weber C. Immunoinflammatory, Thrombohaemostatic, and Cardiovascular Mechanisms in COVID-19. *Thrombosis and Haemostasis.* 2020;120(12):1629-41.
80. Eguchi S, Kawai T, Scalia R, Rizzo V. Understanding Angiotensin II Type 1 Receptor Signaling in Vascular Pathophysiology. *Hypertension.* 2018;71(5):804-10.
81. Ohtsu H, Dempsey PJ, Frank GD, Brailoiu E, Higuchi S, Suzuki H, et al. ADAM17 Mediates Epidermal Growth Factor Receptor Transactivation and Vascular Smooth Muscle Cell Hypertrophy Induced by Angiotensin II. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(9):2208-.
82. Xiao X, Zhang C, Ma X, Miao H, Wang J, Liu L, et al. Angiotensin-(1-7) counteracts angiotensin II-induced dysfunction in cerebral endothelial cells via modulating Nox2/ROS and PI3K/NO pathways. *Experimental Cell Research.* 2015;336(1):58-65.
83. Finucane FM, Davenport C. Coronavirus and Obesity: Could Insulin Resistance Mediate the Severity of Covid-19 Infection? *Front Public Health.* 2020;8(184).
84. Srivastava P, Badhwar S, Chandran DS, Jaryal AK, Jyotsna VP, Deepak KK. Imbalance between Angiotensin II - Angiotensin (1-7) system is associated with vascular endothelial dysfunction and inflammation in type 2 diabetes with newly diagnosed hypertension. *Diabetes Metab Syndr: Clin Res Rev.* 2019;13(3):2061-8.
85. Kassir R. Risk of COVID-19 for patients with obesity. *Obes Rev.* 2020;21(6).
86. Bourgonje AR, Abdulle AE, Timens W, Hillebrands JL, Navis GJ, Gordijn SJ, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), SARS-CoV-2 and the pathophysiology of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *J Pathol.* 2020;251(3):228-48.
87. Putnam K, Shoemaker R, Yiannikouris F, Cassis LA. The renin-angiotensin system: a target of and contributor to dyslipidemias, altered glucose homeostasis, and hypertension of the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology Heart and Circulatory Physiology.* 2012;302(6):H1219-30.
88. Dorresteyn JA, Visseren FL, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev.* 2012;13(1):17-26.
89. Gutierrez-Rodelo C, Roura-Guiberna A, Olivares-Reyes JA. Molecular mechanisms of insulin resistance: an update. *Gac Med Mex.* 2017;153(2):197-209.
90. Al-Benna S. Association of high level gene expression of ACE2 in adipose tissue with mortality of COVID-19 infection in obese patients. *Obes Med.* 2020;19:100283.
91. Govender N, Khaliq OP, Moodley J, Naicker T. Insulin resistance in COVID-19 and diabetes. *Primary Care Diabetes.* 2021.
92. Von Lueder TG, Krum H. RAAS Inhibitors and Cardiovascular Protection in Large Scale Trials. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy.* 2013;27(2):171-9.
93. Spaccarotella C, Mazzitelli M, Migliarino S, Curcio A, De Rosa S, Torti C, et al. Therapy with RAS inhibitors during the COVID-19 pandemic. *J Cardiovasc Med.* 2021;22(5):329-34.
94. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, et al. Effect of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibition and Angiotensin II Receptor Blockers on Cardiac Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circulation.* 2005;111(20):2605-10.
95. Wiese OJ, Allwood BW, Zemlin AE. COVID-19 and the renin-angiotensin system (RAS): A spark that sets the forest alight? *Medical Hypotheses.* 2020;144:110231.
96. Clark Iii D, Guichard, Calhoun, Ahmed. Aldosterone receptor antagonists: current perspectives and therapies. *Vascular Health and Risk Management.* 2013;9:321-31.
97. Keidar S, Gamliel-Lazarovich A, Kaplan M, Pavlotzky E, Hamoud S, Hayek T, et al. Mineralocorticoid Receptor Blocker Increases Angiotensin-Converting Enzyme 2 Activity in Congestive Heart Failure Patients. *Circ Res.* 2005;97(9):946-53.
98. Lei C, Qian K, Li T, Zhang S, Fu W, Ding M, et al. Neutralization of SARS-CoV-2 spike

- pseudotyped virus by recombinant ACE2-Ig. *Nat Commun.* 2020;11(1):1-5.
99. Krishnamurthy S, Lockey RF, Kolliputi N. Soluble ACE2 as a potential therapy for COVID-19. *American Journal of Physiology-Cell Physiology.* 2021;320(3):C279-C81.
100. Gul R, Kim U-H, Alfadda AA. Renin-angiotensin system at the interface of COVID-19 infection. *European Journal of Pharmacology.* 2021;890:173656.
101. Zhang P, Zhu L, Cai J, Lei F, Qin J-J, Xie J, et al. Association of Inpatient Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers With Mortality Among Patients With Hypertension Hospitalized With COVID-19. *Circ Res.* 2020;126(12):1671-81.
102. Teralı K, Baddal B, Gülcan HO. Prioritizing potential ACE2 inhibitors in the COVID-19 pandemic: Insights from a molecular mechanics-assisted structure-based virtual screening experiment. *Journal of Molecular Graphics and Modelling.* 2020;100:107697.
103. Pinheiro SRVB, Simões E Silva AC, Sampaio WO, De Paula RD, Mendes EP, Bontempo ED, et al. Nonpeptide AVE 0991 Is an Angiotensin-(1-7) Receptor Mas Agonist in the Mouse Kidney. *Hypertension.* 2004;44(4):490-6.
104. Povlsen A, Grimm D, Wehland M, Infanger M, Krüger M. The Vasoactive Mas Receptor in Essential Hypertension. *Journal of Clinical Medicine.* 2020;9(1):267.
105. Ronchetti S, Migliorati G, Bruscoli S, Riccardi C. Defining the role of glucocorticoids in inflammation. *Clin Sci.* 2018;132(14):1529-43.
106. Braz-de-Melo HA, Faria SS, Pasquarelli-do-Nascimento G, Santos IdO, Kobinger GP, Magalhães KG. The Use of the Anticoagulant Heparin and Corticosteroid Dexamethasone as Prominent Treatments for COVID-19. *Frontiers of Medicine.* 2021;8(519):1-11.
107. Stockman LJ, Bellamy R, Garner P. SARS: Systematic Review of Treatment Effects. *PLoS Med.* 2006;3(9):e343.
108. Zhang Y, Hu S, Wang J, Xue Z, Wang C, Wang N. Dexamethasone inhibits SARS-CoV-2 spike pseudotyped virus viropexis by binding to ACE2. *Virology.* 2021;554:83-8.
109. Ranjbar K, Moghadami M, Mirahmadizadeh A, Fallahi MJ, Khaloo V, Shahriarirad R, et al. Methylprednisolone or dexamethasone, which one is superior corticosteroid in the treatment of hospitalized COVID-19 patients: a triple-blinded randomized controlled trial. *BMC Infectious Diseases.* 2021;21(1).
110. Group TRC. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2021;384(8):693-704.



Imagen tomada del mismo artículo: La tecnología moderna al alcance de los pacientes con enfermedades incurables: la terapia génica-celular aplicada al síndrome de Wiskott Aldrich

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LA TECNOLOGÍA MODERNA AL ALCANCE DE LOS PACIENTES CON ENFERMEDADES INCURABLES: LA TERAPIA GÉNICA-CELULAR APLICADA AL SÍNDROME DE WISKOTT ALDRICH

María Teresa Pinedo Acosta¹, Daniela Rodríguez Luna¹, Edgar Alberto Arellanos Ibarra¹, Daniela Michelle Mendoza Enriquez¹, Fernando Gómez Chávez^{2,4*}, María Dolores Correa Beltrán^{3*}

¹Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Anáhuac México, EDOMEX, México.

²Laboratorio de Enfermedades Osteoarticulares e Inmunológicas. Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, ENMyH – Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

³Dirección de Investigación y Centro de Investigación en Ciencias de la Salud, CICSA, Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Anáhuac México, EDOMEX, México.

⁴Instituto Politécnico Nacional, Maestría y Doctorado en Ciencia y Tecnología de Vacunas y Bioterapéuticos, Ciudad de México, México

*Autores de correspondencia correos E: dolores.correa@anahuac.mx, mariadol@yahoo.com y fgomezch@ipn.mx

*En memoria de Daniel Limón Pérez
Descansa en paz amigo, compañero, alumno*

RESUMEN

Hace algunas semanas se publicó en la revista Nature Medicine un artículo en el que se demuestra el éxito de la terapia-génica-celular (TGC) para el tratamiento de una enfermedad grave, el Síndrome de Wiskott Aldrich (WAS, por sus siglas en inglés), una Inmunodeficiencia Primaria o Error Innato de la Inmunidad, que se debe a una alteración de la hematopoyesis, que afecta la coagulación y las respuestas inmunes innata y adquirida (adaptativa). En este trabajo describimos la aportación de la tecnología molecular, celular e inmunológica para ofrecer esta terapia cuasi curativa, y para monitorear las funciones reestablecidas de las plaquetas y las células inmunes. Presentamos una breve descripción del WAS y de los resultados de la TGC en nueve pacientes reportados en el artículo mencionado y seguidos durante cuatro a nueve años. Un paciente murió, pero no como consecuencia del tratamiento. En los demás, la coagulación se restableció total o parcialmente, por lo que la trombocitopenia desapareció o mejoró notoriamente. Y en los ocho supervivientes se restauraron tanto el recuento de las células sanguíneas como sus funciones, incluyendo la producción de anticuerpos, la generación de un adecuado repertorio del gen del receptor específico del antígeno (TcR por sus siglas en

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Wiskott Aldrich, inmunodeficiencia primaria, error innato de la inmunidad, trombocitopenia, terapia génica celular, transfección

inglés), y la formación de la sinapsis inmunológica. Finalmente, discutimos algunas perspectivas sobre la eficacia y seguridad de la TGC a largo plazo, las limitaciones y los posibles aspectos éticos a considerar en su empleo.

ABSTRACT

A few weeks ago, an article was published in the journal *Nature Medicine* demonstrating the success of cell-gene therapy (CGT) for the treatment of a serious disease, Wiskott Aldrich Syndrome. This is a Primary Immunodeficiency or Inborn Error of Immunity due to an alteration in hematopoiesis. This affects coagulation and innate and acquired (adaptive) immune responses. In this work, we describe the contribution of molecular, cellular, and immunological technology to offer this quasi-curative therapy, and to monitor the re-established functions of platelets and immune cells. We present a brief description of WAS and CGT outcomes in nine patients reported in the aforementioned article who were followed up for four to nine years. One patient died, but not as consequence of the treatment. In the others, coagulation was fully or partially restored, so thrombocytopenia disappeared or markedly improved. And in all eight survivors, both blood cell counts and functions, including antibody production, generation of an adequate TcR repertoire, and immune synapse formation, were restored. Finally, we discuss some perspectives on the long-term efficacy and safety of CGT, its limitations and possible ethical aspects to consider for its use.

KEY WORDS

Wiscott-Aldrich Syndrome, primary immunodeficiency, inborn error of immunity, thrombocytopenia, transfection

Introducción

En 1968, el síndrome de Wiskott-Aldrich (WAS por sus siglas en inglés) fue el primer Error Innato de la Inmunidad (EII o Inmunodeficiencia Primaria, IDP) curado mediante trasplante de donadores alogénicos de médula ósea (MO) o de células progenitoras hematopoyéticas (CPH) (1,2). Hace pocos años este tratamiento se perfeccionó al utilizar la Terapia Génica Celular (TGC), que transformó el trasplante alogénico de células progenitoras (CPA) en uno autólogo, al usar CPH del propio paciente "corregidas" (3). En el estudio de Magnani y colaboradores, publicado en la revista *Nature Medicine* en 2022, se demuestra el éxito de la TGC en pacientes con WAS seguidos durante cuatro a nueve años (4).

El Síndrome de Wiskott-Aldrich es uno de los EIIs mejor conocidos, a pesar de ser heterogéneo. Esta enfermedad lleva el nombre de dos eminentes médicos, el doctor Alfred Wiskott quien en 1937 describió tres casos de hermanos con trombocitopenia, eczema e infecciones recurrentes de oído; y el Dr. Robert Aldrich quien

demonstró en 1960 que este síndrome es un problema genético ligado al cromosoma X, por lo que éste es un padecimiento extraordinariamente raro en mujeres. Debido a las características de la inmunodeficiencia subyacente, el WAS se añadió a la lista de IDPs (1).

Historia y fisiopatogenia del WAS

Este síndrome es un trastorno causado por mutaciones del gen *WAS*, el cual codifica para la proteína WASp, que tiene un papel importante en la regulación de la actina del citoesqueleto en las CPH (Fig. 1). Esta disfunción la heredan las células a las que da origen, es decir todas las células sanguíneas, con excepción de la *línea roja* (eritrocitos), por lo que afecta a las plaquetas y los leucocitos (Fig. 1) (1,2). Las CPH se caracterizan por la capacidad de autorrenovación a lo largo de la vida del individuo, y responden a señales generadas por el microambiente para satisfacer las necesidades de producción de diversos tipos de células. Las CPH son multipotenciales, es decir pueden generar linajes sanguíneos, como la línea roja y la línea blanca (Linfocitos B y T), y mielóide (neutrófilos,

basófilos/mastocitos, monocitos/macrófagos) y trombocítica (plaquetas). La gravedad de la enfermedad depende de los niveles residuales de expresión y la alteración de la forma y, por ende, la función de la WASp; pero en general, sin un tratamiento eficaz, tanto la calidad como la esperanza de vida de los pacientes son bajas (1,2,5). Al estar alterada la regulación del ensamblaje de las fibras de actina del citoesqueleto, muchas funciones celulares se

afectan, como la replicación celular -y por ende la producción de células hijas- o el movimiento de lisosomas, gránulos y vesículas secretoras. Por lo tanto, este defecto afecta tanto el número de leucocitos y plaquetas como sus funciones: la coagulación, la fagocitosis, la citólisis de células infectadas o tumorales, la producción de citocinas y de anticuerpos (IgM, IgG, IgA e IgE), e incluso la regulación de la respuesta inmunológica (Fig. 1) (1,2).

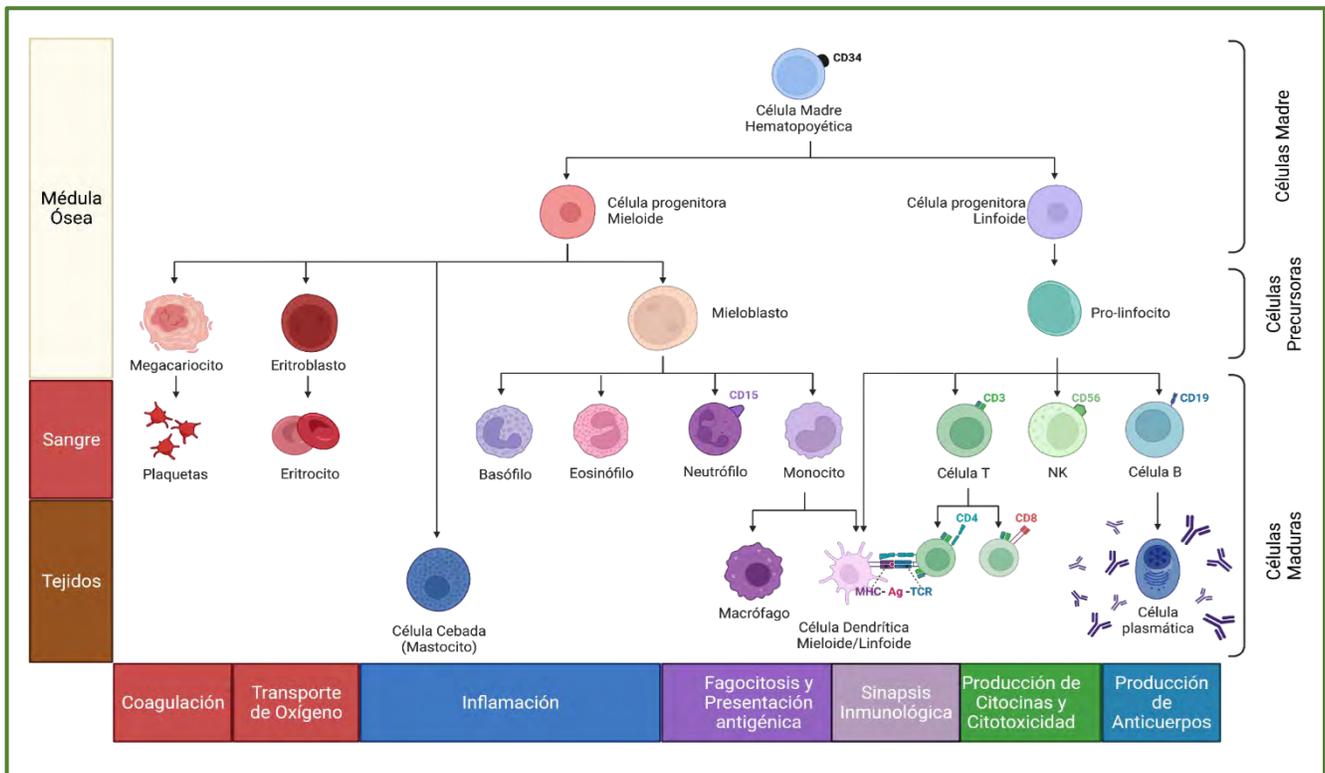


Figura 1. Hematopoyesis y funciones de las células sanguíneas. Las células progenitoras pluripotenciales (CPH, CD34+) se caracterizan por su capacidad de autorrenovación a lo largo de la vida del individuo, y responden a señales generadas por el cuerpo para satisfacer las necesidades de producción de diversos tipos de células sanguíneas. Las CPH dan origen a las líneas tromboide (plaquetas), roja o eritroide (glóbulos rojos o eritrocitos) y blanca (glóbulos blancos o leucocitos); a esta última pertenecen los linajes linfóide (células asesinas naturales o NKs, y linfocitos B y T) y mielóide (neutrófilos, basófilos/mastocitos, monocitos, células dendríticas /macrófagos). En la figura se señalan las células maduras que están en la sangre y en los tejidos, así como sus funciones y la "etiqueta" o grupo de designación (CD, del inglés Cluster Designation) de las células estudiadas en el artículo analizado.

Cuadro clínico y alteraciones de los parámetros de laboratorio

El síndrome de Wiskott Aldrich se puede manifestar de diferentes formas. Uno de los síntomas más comunes es la trombocitopenia, que se presenta en los primeros días de vida y consiste en sangrado prolongado del muñón umbilical, hematemesis, epistaxis y hematuria (1,2,5).

Importantes para el diagnóstico de la inmunodeficiencia que presentan los pacientes, son la falta de crecimiento y las infecciones recurrentes. Aproximadamente la mitad de los pacientes con el WAS presentan eczema durante el primer año de vida, que se acompaña de linfadenopatía y hepatoesplenomegalia. Las enfermedades auto-inmunes se presentan en algunos pacientes con

manifestaciones como vasculitis, anemia hemolítica o enfermedad renal. Otro problema es la neoplasia maligna, que por lo general se presenta en hombres adolescentes y adultos jóvenes diagnosticados con el fenotipo clásico de WAS, quienes tienden a morir prematuramente.

TRATAMIENTO

Primeros tratamientos

El WAS es un problema grave, y antes del advenimiento del trasplante de médula ósea, no había opciones de tratamiento curativo (1,2,3). Algunas maniobras para alargar y mejorar la calidad de vida incluían la esplenectomía (resección del bazo) con el fin de evitar la destrucción de las plaquetas y otras células sanguíneas anormales debido a la falla celular generalizada. Actualmente sigue utilizándose, aunque con menor frecuencia. Además, se ofrecían otras maniobras de apoyo para tratar o prevenir complicaciones relacionadas con el WAS, como las infecciones o la respuesta autoinmune; están indicados los antibióticos profilácticos, la transfusión plaquetaria, la inmunoglobulina intravenosa y, en ocasiones, los medicamentos inmunosupresores para disminuir los problemas autoinmunes (1,2,3).

Trasplante de médula ósea y de células hematopoyéticas alogénicas

Los tratamientos más comunes actualmente para WAS son los trasplantes alogénicos de médula ósea (TMO) o de CPH (TCPH), de preferencia de un donante *haploidéntico* para los antígenos de histocompatibilidad (HLA, de las siglas en inglés Histocompatibility Leucocyte Antigens). Cabe mencionar que los resultados posteriores al TCPH se ven influenciados por el nivel de injerto en cada caso, demostrando que el *quimerismo* de donantes mixtos se asocia a un mayor riesgo de una mala reconstitución inmunitaria y *de autoinmunidad*; entre el 10% y el 20% de los supervivientes a largo plazo presentan complicaciones autoinmunes activas, incluyendo la *enfermedad de injerto contra huésped* (GvHD, por sus siglas en inglés Graft versus Host Disease). Por otra parte, el injerto mieloide normalmente se encuentra debajo del 50% de los niveles óptimos, lo que repercute en la incidencia de infecciones durante un tiempo.

La terapia génica-celular

La TGC es una intervención terapéutica muy reciente; se basa en la transferencia de genes sanos al huésped que se encuentra enfermo. En el caso de enfermedades hemáticas, se usa la transfusión de CPH del propio paciente previa corrección del gen afectado (TCPH autólogo) (Fig. 2). Esto evita problemas relacionados con el TCPH haploidéntico, como la mencionada GvHD. La corrección genética se lleva a cabo gracias a un vector. Algunos de los métodos mayormente utilizados son liposomas, CRISPR-CAS9, tecnología anti-sentido y transfección vírica. En el artículo presentado aquí, se reportaron los resultados de la TGC de nueve casos con WAS, que consistió en la transfección de las CPH aisladas de los propios pacientes, con un vector lentiviral que contiene el gen WAS sano y su posterior injerto de regreso (Fig. 2).

Efecto de la terapia génica-celular en los pacientes con WAS

Eficacia del injerto: grado de inserción del gen WAS-lentivirus en las células. Las células madre/progenitoras hematopoyéticas autólogas, se transfectaron por medio de un vector lentiviral auto-inactivante LV-w1.6 WASp; este injerto se recogió de sangre periférica movilizada o de médula ósea (Fig. 2A). Los resultados de la terapia se ven reflejados en el número de copias del (lenti)virus, o VCN, medido por reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (qPCR) en las células progenitoras CD34+ y su progenie de leucocitos (Fig. 2B). En el estudio se encontró una mejoría en la morfología de estas células con aumento notable de su recuento en sangre, y buen progreso a lo largo de los 4-9 años de seguimiento.

Cambios en los parámetros celulares y bioquímicos

Cantidad de células sanguíneas. De acuerdo con los resultados de la citometría de flujo, la cantidad de linfocitos T (CD3+) tanto cooperadores (CD4+) como citotóxicos (CD8+) y B (CD19+) así como las células asesinas naturales (NK, CD56+) de los pacientes, aumentaron con el tiempo y lograron alcanzar valores normales, de acuerdo con la edad de los pacientes. En cuanto al recuento de las plaquetas, hubo una mejoría

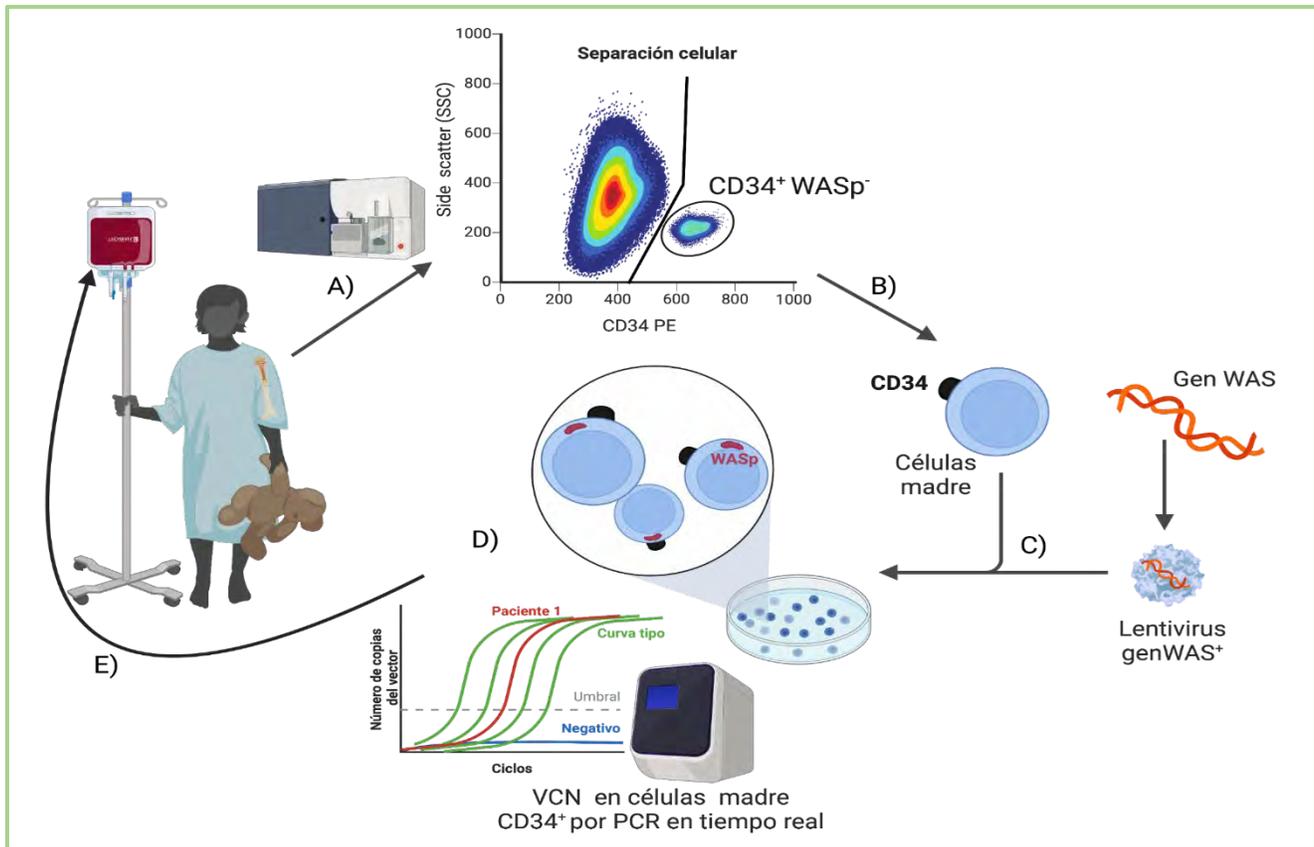


Figura 2. Tecnología de Terapia-Génica-Celular (TGC). La caricatura muestra un paciente con WAS, que presenta los signos y síntomas clásicos (trombocitopenia, infecciones, fiebre, y en ocasiones autoinmunidad) así como la estrategia general de la tecnología de la TGC. A: el paciente se opera para extraer las células de la médula ósea (MO), o se inocula con una citocina que “moviliza” a las CPH-CD34+ de la MO hacia la sangre. B: A partir de estas muestras, se aíslan las CPH-CD34+ por citometría de flujo. Esta técnica se basa en 3 sistemas: de fluidos, óptico y electrónico. Primero se inyecta la muestra dentro de una corriente de fluidos; las células se alinean por la presión de la muestra sobre la de los fluidos; el sistema óptico se compone de un rayo láser y filtros que iluminan célula por célula; la luz es detectada por un sensor que permite definir el tamaño y la granularidad de las células. Los sensores, además, detectan los fluorocromos, los cuales están unidos a anticuerpos monoclonales que identifican antígenos específicos de cada tipo celular (en este caso los CDs) y la WASp intracelular. El sistema electrónico convierte la señal luminosa (fotones) en electrónica (electrones), la cual es integrada por la computadora en gráficas de puntos o histogramas. C: Las CPH-CD34+ se transfectan con una porción de un lentivirus que contiene el gen sano para la WASp y se cultivan para que proliferen; D: El éxito de la transfección en cultivo y se monitorea determinando la cantidad de las células a las que dan origen las CPH-CD34+, verificando que tienen el gen WAS insertado, mediante la determinación del número de copias del lentivirus (VCN); esto se hace por medio de la Reacción en Cadena de la Polimerasa cuantitativa (qPCR por sus siglas en inglés), que se basa en la generación de millones de copias de un fragmento definido de un gen (en este caso del lentivirus) mediante polimerización del DNA; el termociclador en tiempo real detecta este aumento. E: Las células transfectadas expandidas se regresan al paciente por vía sanguínea, ya que ellas pueden encontrar la MO (*homing*) y establecerse como un *autoinjerto*. El monitoreo del éxito del injerto se realiza posteriormente por varias pruebas, incluidas la citometría de flujo y la qPCR empleadas para la TGC.

heterogénea entre casos: en dos de los pacientes la cantidad de plaquetas aumentó con el tiempo alcanzando más de 140,000 plaquetas/ μ L, mientras que en tres de ellos los valores se mantuvieron bajos, de 20,000 a 50,000 plaquetas/ μ L, y en dos aún menores (Fig. 2). Para es-

timar el porcentaje de plaquetas positivas para WASp y el nivel de expresión de ésta por plaqueta, se utilizó un ensayo de inmunofluorescencia (Fig. 3). La proporción de plaquetas WASp positivas osciló entre el 60% y el 84 % en los pacientes tratados con TGC, y entre el 16% y el

19 % en los no tratados, por lo que se puede concluir que esta intervención es benéfica y funcional (3).

Uno de los parámetros que mejoró especialmente fue la recuperación en el número de neutrófilos, más rápida que para otros tipos de

trasplante, sin la necesidad de administrar factor estimulante de granulocitos después del trasplante, como se hace en el TMO o el TCPHA. Esto es muy importante, pues los neutrófilos son los leucocitos más abundantes en la sangre y representan una de las defensas innatas más potentes contra infecciones (5).

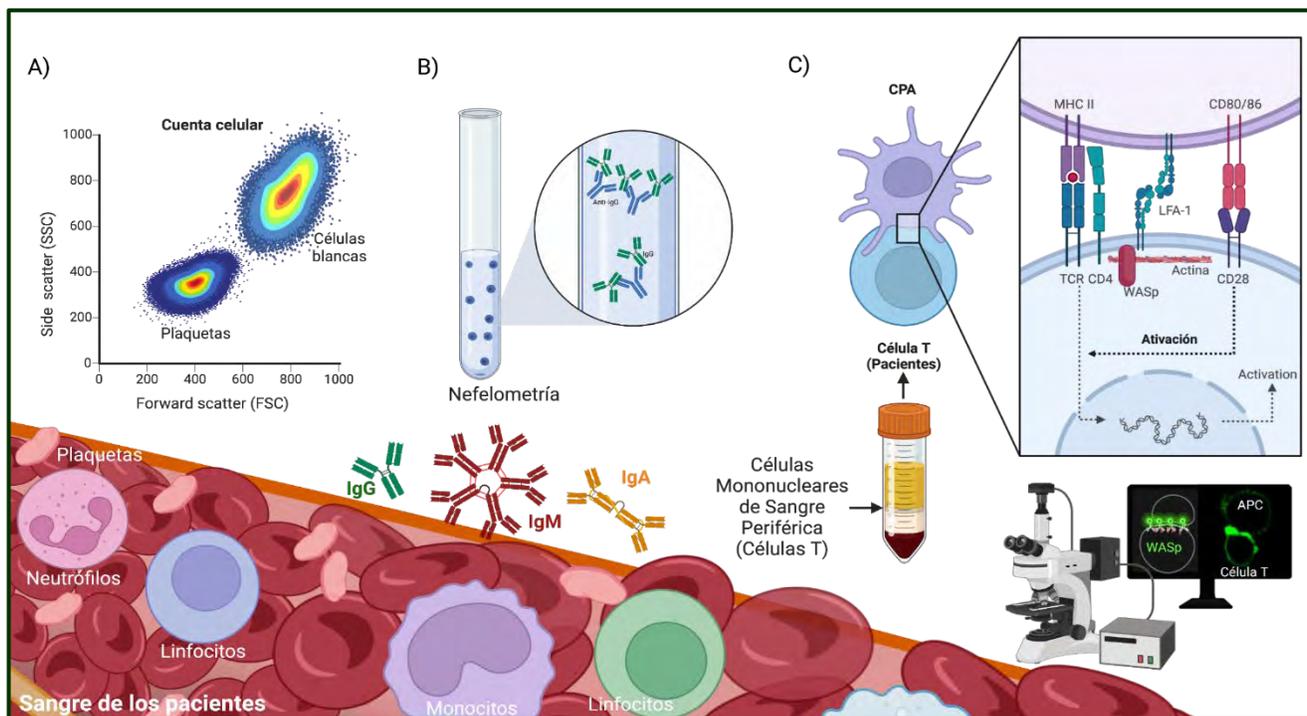


Figura 3. Recuperación numérica y funcional de células de la sangre. A) La recuperación de los diversos leucocitos (CD3+/CD4+/CD8+, CD19+, CD15+) y plaquetas, se monitorea por citometría de flujo; los CDs con anticuerpos monoclonales específicos teñidos con fluorocromos y las últimas por su forma y tamaño. B) Niveles inmunoglobulinas se determinan por nefelometría, que es una reacción de formación de complejos inmunes entre cada inmunoglobulina (por ejemplo, IgG) y un anticuerpo contra ella (anti-IgG) producido inmunizando algún animal (por ejemplo, un conejo); la reacción ocasiona que el líquido se vuelva turbio, y la turbidez es medida por un nefelómetro. C) La formación de la sinapsis inmunológica entre una célula presentadora de antígenos (como una célula dendrítica) y un linfocito T se analizó poniendo estos dos tipos celulares a interactuar y demostrando que en la interfase se pueden encontrar moléculas importantes para esta unión como la LFA-1; esto se lleva a cabo mediante inmunofluorescencia con anticuerpos específicos también marcados con fluorocromos; esto se registra en el microscopio confocal (figura inferior).

Expresión de la WASp. Gracias a la citometría de flujo y a la microscopía confocal con inmunofluorescencia se pudo observar la reconstitución de varias células, como los linfocitos T, incrementando su cantidad a valores normales y con la expresión de WASp en el citosol (Fig. 3). Por ejemplo, el enriquecimiento de linfocitos CD3+/Wasp+, ayudó a demostrar su proliferación, función y por ende la corrección genética.

Rearreglos de los genes variables de los receptores de linfocitos T. La maduración de las células T en el timo es crucial para su función, ya que en este órgano linfóide primario se lleva a cabo el arreglo de los segmentos génicos que dan origen a su receptor específico de antígeno, o TCR, por sus siglas en inglés (Fig. 4A y 4B). En este proceso se generan círculos de escisión (llamados sjTREC, ver Fig. 4C y 4D) y diferentes

secuencias génicas de las regiones variables del gen del TcR, de las cuales cada linfocito T maduro hereda sólo una, por lo que expresa un único tipo de TCR en su membrana. El repertorio es el número de TCRs diferentes que expresan todas las células T de un individuo en su conjunto; y un repertorio TCR más grande se considera una característica positiva, pues las células T podrían protegernos contra un mayor número de agentes infecciosos. Esta actividad funcional se determina mediante la secuenciación del gen que codifica para la cadena β del TCR (Fig. 4E). En el trabajo se encontró un número normal sjTRECs y un repertorio tan diverso como el de individuos sanos, lo que representa un éxito de la TGC.

Producción de inmunoglobulinas. Los linfocitos B (CD19+) dan origen a las inmunoglobulinas, las cuales son de cinco clases, IgM, IgG, IgA, IgE e IgD (Fig. 1) (5). Estas macromoléculas son ubicuas, aunque su concentración es mayor en el suero de la sangre y en las mucosas que en otras partes del cuerpo, y nos protegen de patógenos virales, bacterianos, parásitos y hongos, así como de cáncer; asimismo cooperan con el mantenimiento de la homeostasis al eliminar detritus celulares. Los pacientes con WAS (y otros EII) suelen carecer de Igs o producir niveles bajos (1). Los niveles de estas moléculas pueden determinarse por una técnica denominada nefelometría (Fig. 3B). Los niveles de IgG, IgA e IgM llegaron a niveles normales en los pacientes sometidos a TGC.

Formación de la "sinapsis inmunológica" (cooperación B-T). La TGC también restableció el proceso de sinapsis inmunológica en los pacientes tratados. Esta función inmunológica básica de comunicación entre el linfocito T y una célula presentadora de antígeno (CPA) fue demostrada a partir de la obtención de células mononucleares de sangre periférica de los pacientes tratados, su cultivo y posterior exposición a CPAs *in vitro*. Empleando anticuerpos específicos contra la actina, la WASp y la integrina LFA-1 -molécula de unión entre la célula presentadora de antígenos y el linfocito T- se demostró por microscopía confocal que las células T de los pacientes tratados podían modificar su citoesqueleto para interactuar directamente con la CPA, similar a las células de los sanos (Fig. 3). Este efecto fue notorio a los 55

meses post tratamiento, cuando las células T de los pacientes tratados ya presentaban una morfología normal, pues eran redondas y la WASp se localizó en el citoplasma.

Mejoría clínica

Tras la TGC se dio seguimiento clínico a los pacientes durante 4-9 años para observar la eficacia y los efectos adversos. Los resultados confirmaron que la mayoría de ellos presentaron mejoría y mantuvieron el injerto durante el seguimiento. Al comparar a los pacientes antes y después de la TGC, se observó que hubo una mejoría general notable, con excepción de un paciente, que falleció debido a complicaciones de la enfermedad durante la cirugía para tomar la muestra inicial. Gracias a este innovador tratamiento se obtuvieron buenos resultados en la tasa de supervivencia. Aunque los ocho pacientes mejoraron notablemente, se observó variabilidad, pues dos alcanzaron una mejoría total y seis parcial. Algunos casos pasaron de tener la afección en su grado más severo a no tenerla. Por otro lado, los pacientes que, previo a este tratamiento, presentaban micro-trombocitopenia severa asociada a episodios de hemorragias gastrointestinales y cerebrales, tuvieron repercusiones benéficas después de la TGC, pues disminuyeron los sangrados, volviéndose infrecuentes y de menor gravedad.

Ventajas y limitaciones de la TGC

La principal ventaja de la TGC es que combate los problemas de los pacientes a un nivel genético fundamental, y no es solamente un paliativo de síntomas y signos; esto no era posible anteriormente (4). El trasplante de MO y el de CPA también resuelven estos problemas, al menos parcialmente, pero la ventaja de la TGC sobre éstos es la tasa de éxito, la cual es alta sin importar la edad o el sexo del paciente, sobre todo por el riesgo que las primeras implican, el más importante, la GvHD, que puede ser incluso mortal. Además, se identificó que no hubo retardo de recuperación de neutrófilos, fenómeno común en las terapias con MO de CPA, cuya consecuencia es que los pacientes no pueden defenderse de infecciones y pueden morir debido a esto. Los pacientes sometidos a trasplante de MO o de CPA tienen una esperanza

de vida de entre 20 y 30 años; con la TGC ésta aumentó a la de una persona sana.

La TGC tiene algunos inconvenientes, los más importantes son su alto costo y la necesidad de que sea hecha en un hospital de tercer nivel de atención, que cuente con la tecnología y el

personal altamente especializado para llevar a cabo los procedimientos de laboratorio sofisticados -particularmente la transfección génica- y para atender pacientes con inmunodeficiencias. Actualmente, éstas son limitaciones importantes, incluso en países desarrollados

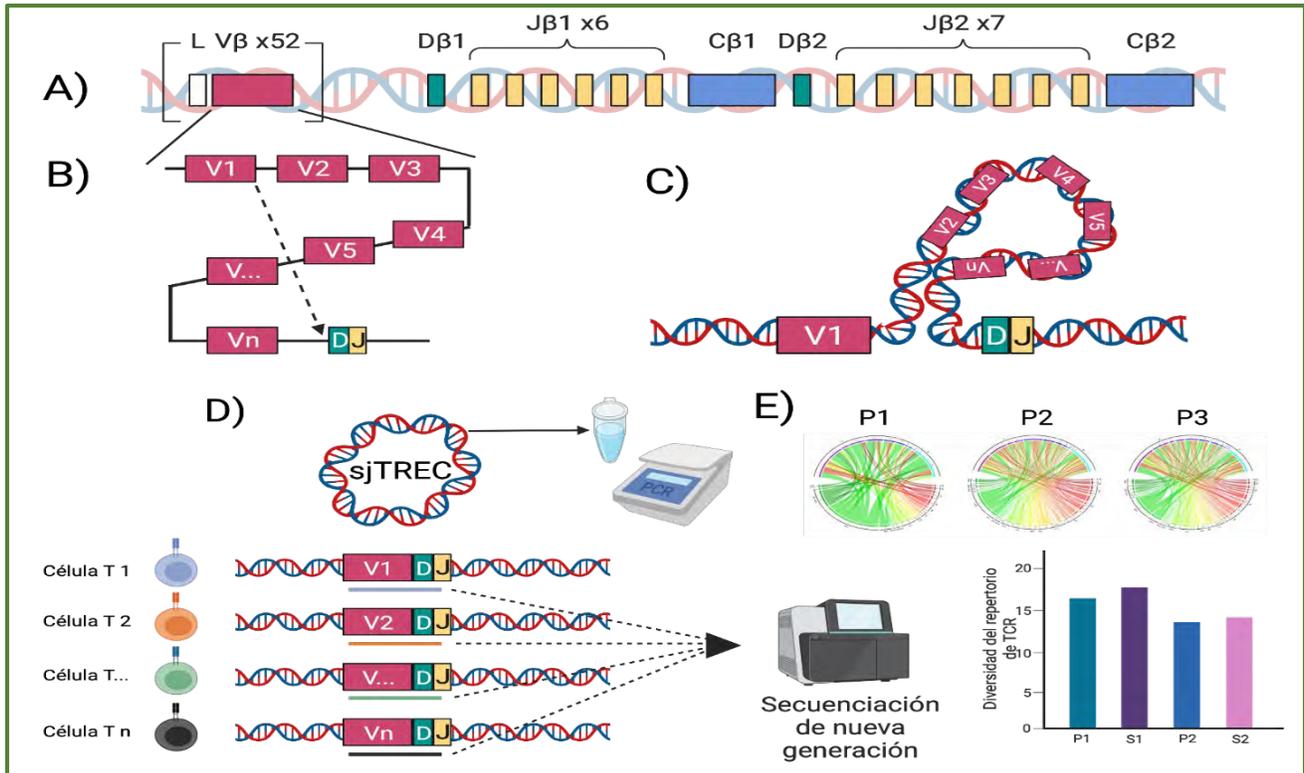


Figura 4. Maduración de los linfocitos T y generación del repertorio del receptor del linfocito T (TCR). A) Representación esquemática de los segmentos génicos de cadena β del TCR. B) Durante la maduración en el timo, las células T sufren una reorganización genética que conduce a la generación y selección de segmentos VDJ que estén en marco de lectura para transcribir y traducir la cadena β del TCR. C) Este proceso genera asas de DNA no empleado en el arreglo del gen de cadena β . D) Estas asas son cortadas y dan origen a los círculos de escisión de las señales de unión del receptor de células T (sjTREC), los cuales pueden ser cuantificados mediante qPCR. E) La variabilidad del repertorio de TCR se analiza mediante secuenciación de nueva generación, lo que permite determinar el número de clonas distintas (gráfico de barras) y las uniones de distintos segmentos V con diferentes segmentos D (o D con J), lo que se representa mediante gráficos de “circo” (P1, P2 y P3). V β , regiones variables; D β , regiones de diversidad; J β , regiones de unión; y C β , regiones constantes de los segmentos génicos que codifican para la cadena β del TCR.

Conclusiones y perspectivas

La edición genética con la tecnología actual es una poderosa herramienta que abre la posibilidad del desarrollo de terapias que tienen un alto porcentaje de éxito, permitiendo tratar enfermedades que hasta hace poco solo eran manejadas con paliativos o con procedimientos poco efectivos. Pero este tipo de terapia tiene restricciones. Se debe recordar que las proteínas, que son los productos de los genes, son pleiotrópicas,

y por lo tanto pueden tener diferentes efectos sobre células o tejidos distintos; por lo tanto, se requieren más estudios de seguimiento para definir posibles efectos secundarios, tanto benéficos, como aquellos que puedan comprometer la salud o la vida. En el caso que nos ocupa, la enfermedad se debe a un defecto monogénico; es decir, es ocasionada por un error en un solo gen, el WAS, que se expresa en ciertos tipos celulares. Las enfermedades monogénicas en las que se afectan varios órganos o tejidos,

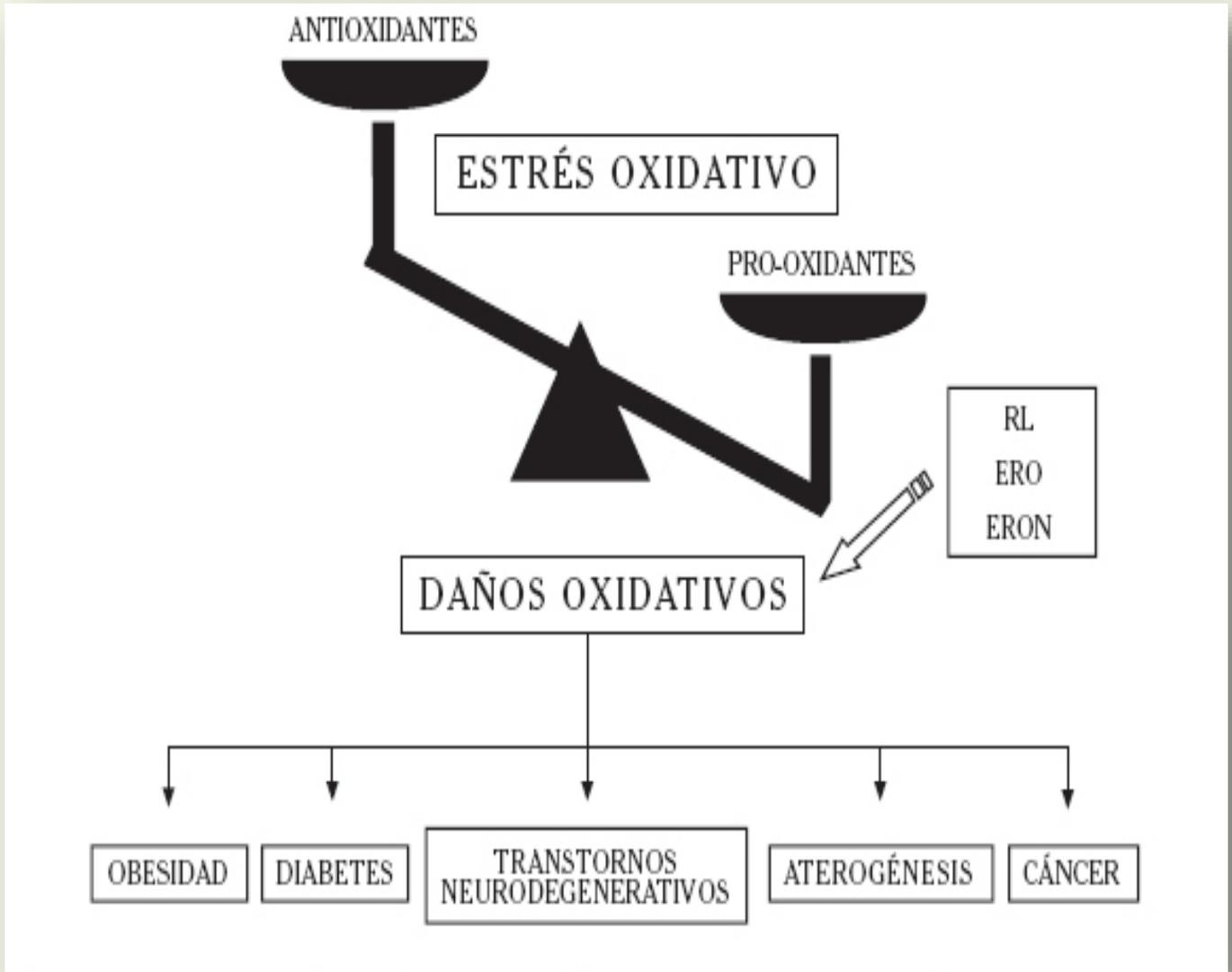
las poligénicas, y aquellas en las que la exposición a factores externos juega un papel importante, pueden no beneficiarse tanto de este tipo de tratamientos.

El desarrollo de la tecnología médica es una de las áreas de mayor crecimiento a nivel mundial; por ello, en el futuro no lejano se pueden prever

intervenciones como la transferencia de segmentos completos de cromosomas, o -más pronto- corregir defectos monogénicos que afectan diversos órganos *in utero*, o incluso pre-gestacionalmente, previniendo así el desarrollo de problemas después del nacimiento. 

REFERENCIAS

1. Ochs HD, Filipovich AH, Veys P, Cowan MJ, Kapoor N. Wiskott-Aldrich Syndrome: diagnosis, clinical and laboratory manifestations, and treatment, *Biol Blood Marrow Transplant*. 2009; 15(1): 84-90.
2. Blancas-Galicia L, Escamilla-Quiroz C, Yamazaki-Nakashimada MA. Síndrome De Wiskott- Aldrich. Revisión actualizada, *Rev Alergia Mex*. 2011; 58(4):213-218
3. Cavazzana M, Thrasher A. (2022). Gene therapy for Whiskott-Aldrich syndrome: The latest news, *Clin Transl Med*. 2022; 12(4): e815.
4. Magnani A, Semeraro M, Adam F, Booth C, Dupré L, Morris EC, Gabrion A, Roudaut C, Borgel D, Toubert A, Clave E, Abdo C, Gorochov G, Petermann R, Guiot M, Miyara M, Moshous D, Magrin E, Denis A, Suarez F, Lagresle C, Roche AM, Everett J, Trinquand Az, Guisset M, Bayford JX, Hacein-Bey-Abina S, Kauskot A, Elfeky R, Rivat C, Abbas S, Gaspar HB, Macintyre E, Picard C, Bushman FD, Galy A, Fischer A, Six E, Thrasher AJ, Cavazzana M. (2022). Long-term safety and efficacy of lentiviral hematopoietic stem/progenitor cell gene therapy for Wiskott-Aldrich syndrome. *Nature Med*. 2022; 28(1): 71-80.
5. Abbas AK, Lichtman AH, Pillai S. *Inmunología celular y molecular*. 10a ed. Elsevier Health Sciences; 2022.



OTRAS COMUNICACIONES

PROBLEMA BIOQUÍMICO

INTRODUCCIÓN AL DISEÑO DE OLIGONUCLEÓTIDOS PARA LA PCR EN TIEMPO REAL

Biól. Daniel Hurtado González y Dra. Angélica Rueda y Sánchez de la Vega

Laboratorio 3. Departamento de Bioquímica

Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional CDMX, México

Email: rueda@cinvestav.mx; daniel.hurtado@cinvestav.mx.

INTRODUCCIÓN

PCR son las siglas por las que se conoce a la reacción en cadena de la polimerasa (en inglés *Polymerase Chain Reaction*), un método experimental establecido por el bioquímico estadounidense Kary Mullis en 1985, que lo hizo acreedor al Premio Nobel de Medicina en 1993 (1). Este método se basa en el uso de la enzima DNA polimerasa para sintetizar una nueva hebra de DNA a partir de un DNA patrón que funciona como molde, permitiendo amplificar pequeñas regiones específicas de dicho DNA. De esta forma, un segmento de DNA se multiplica *n* veces, facilitando su detección. Debido a que la DNA polimerasa puede agregar un nucleótido solo a un grupo 3'-OH preexistente, necesita un cebador, también conocido como *primer*, al que pueda agregar el primer nucleótido (2). Un cebador es una secuencia sintética de nucleótidos que se usa para reconocer, por apareamiento complementario, secuencias blanco en una muestra de DNA, el cual consiste generalmente de DNA genómico. En una reacción típica de PCR se usan un par de cebadores para definir los extremos del producto que va a amplificarse, y a partir de ellos la

DNA polimerasa inicia la adición de nucleótidos en dirección 5'-3'. Estos cebadores son denominados *forward* (iniciador hacia adelante) y *reverse* (iniciador reverso) según los extremos con que hibridan en la secuencia molde.

La PCR consiste en una serie de 20 a 35 cambios repetidos de temperatura llamados ciclos. La PCR común se realiza con ciclos que tienen tres pasos a diferentes temperaturas: el primero es la desnaturalización (en el cual se separan las dos cadenas del DNA a amplificar) a 95°C; el segundo es el alineamiento (en donde el cebador se une a su secuencia complementaria en el DNA molde) a 40–55°C, y el tercero es la extensión (en el cual actúa la polimerasa tomando el DNA molde para sintetizar la cadena complementaria y partiendo del cebador como soporte inicial) a 75–80°C (3).

De los diferentes tipos de PCR, la PCR cuantitativa en tiempo real (o *real-time qPCR*) es una variante utilizada para amplificar y simultáneamente cuantificar el producto de la amplificación del DNA. En muchos casos, el molde empleado puede ser DNA complementario (cDNA) obtenido mediante retro-

transcripción, y permite determinar indirectamente los niveles de ácido ribonucleico mensajero (mRNA) de una proteína de interés. Esta cuantificación es posible gracias a la adición de una molécula fluorescente que permite medir la tasa de generación de uno o más productos específicos en un termociclador provisto de detectores para fluorescencia (4). Las mediciones de la fluorescencia se realizan después de cada ciclo de amplificación, y por esto se le denomina PCR en tiempo real; mientras que la parte cuantitativa o semicuantitativa depende de medir simultáneamente el mRNA de un gen de referencia que servirá para reportar la cantidad del mRNA de la proteína de interés, con respecto al mRNA de la proteína de referencia.

El diseño de los cebadores es la variable más importante en la qPCR en tiempo real, ya que determinan su especificidad y eficiencia. (5).

Se pueden usar secuencias de cebadores publicadas para el mRNA de la proteína de interés, ya que han sido probadas previamente por otros investigadores, garantizando su fiabilidad. Sin embargo, es posible que algún par

de cebadores reportados no permita detectar o amplificar una región en particular de un mRNA de interés, debido a un procesamiento y edición diferencial del mismo (*alternative splicing*) que puede ser tejido-específico, o bien a las diferentes isoformas que se puedan presentar, por lo que es de suma importancia conocer herramientas básicas para el diseño de cebadores específicos.

La forma más práctica para diseñar cebadores es usar un programa (*software*) que tenga en cuenta diferentes parámetros fundamentales como el contenido de GC y la temperatura de fusión (T_m , por *melting temperature*). La T_m de los cebadores es uno de los factores determinantes de la reacción, ya que establece el límite de temperatura a la cual los cebadores se pueden hibridar con la hebra molde. A continuación, se enlistan los parámetros más importantes a tomar en cuenta en el diseño de cebadores para la qPCR:

1. Deben alinear solo con una secuencia en la hebra molde.
2. La longitud de cada cebador debe ser de 18 a 30 nucleótidos (óptimo 20 – 25) para reducir al mínimo la posibilidad de hibridación en sitios no específicos.
3. El contenido de GC debe ser del 40 al 60%.
4. Los pares de cebadores deben tener valores de T_m similares ($\pm 5^\circ\text{C}$).
5. Los valores de T_m deben estar entre 50 y 80°C , de forma que sean superiores a la temperatura de alineamiento.
6. No deben presentar estructuras secundarias (*hairpins* o *loops*).
7. Los extremos 3' deben terminar con G o C, o CG o GC.

8. No deben formar pares de bases entre sí, especialmente en el extremo 3' (dímeros de cebadores).

9. Por último, es importante diseñar cebadores que amplifiquen regiones inter-exónicas, lo que permite cuantificar mRNAs que ya no contengan intrones.

Hay muchos programas comerciales para hacer esto; sin embargo, existen varias herramientas gratuitas en línea que también sirven para el mismo propósito. Éstas se basan en algoritmos que brindan varias opciones de pares de cebadores para el objetivo del investigador. Estas herramientas generan varios pares de cebadores específicos para la secuencia objetivo. En la mayoría de los casos, se debe corroborar que estos pares de cebadores sugeridos sean óptimos para la qPCR en tiempo real, por lo que es prudente verificar su fiabilidad empleando programas alternativos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA BIOQUÍMICO

Para este problema utilizaremos el mRNA de la proteína sorcina, la cual regula la actividad de bombas y canales de Ca^{2+} , entre ellos al receptor de rianodina de las células cardíacas y de músculo liso vascular (5,6). Adicionalmente, la sorcina regula el ciclo celular y el tráfico de vesículas en órganos y tejidos como el cerebro, el corazón, los linfocitos, los riñones, las glándulas mamarias y la piel. Investigaciones recientes han demostrado que la sorcina se sobreexpresa en las células de varios tipos de cáncer, particularmente en el caso de los cánceres resistentes a múltiples fármacos (6). Es importante mencionar que el procedimiento descrito a continuación se puede utilizar para el diseño de cebadores para cualquier otra proteína de interés.

PREGUNTAS

Utilizando la secuencia más estudiada de mRNA de la sorcina humana, identificada como variante 1, realice las siguientes actividades relacionadas con el diseño de cebadores específicos:

1. En el sitio WEB del *National Center of Biotechnology Information* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) encuentre:

1.1. La secuencia de la variante 1 del transcrito (mRNA) para la sorcina en humanos y el número de exones que lo componen.

1.2. El número de acceso de la variante 1 del transcrito de la sorcina humana.

1.3. La secuencia codificante de la variante 1 del transcrito de la sorcina humana.

1.4. La secuencia aminoacídica de la variante 1 de la sorcina humana.

2. Usando la herramienta Primer Blast ([Primer designing tool \(nih.gov\)](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/PrimerBlast/)) del NCBI obtenga un par de cebadores para la variante 1 que cumplan con los siguientes parámetros:

2.1 T_m superior a 55°C .

2.2 Porcentaje de GC inferior a 55%.

2.3 Amplicón generado inferior 200 pares de base.

2.4 Amplicón generado que posea una secuencia inter-exónica.

3. Se conoce que existen numerosas mutaciones en el primer exón de la variante 1. Entonces ¿sería buena idea utilizar cebadores para la PCR que hibriden en alguna región de este exón? Justifique su respuesta mediante un esquema.

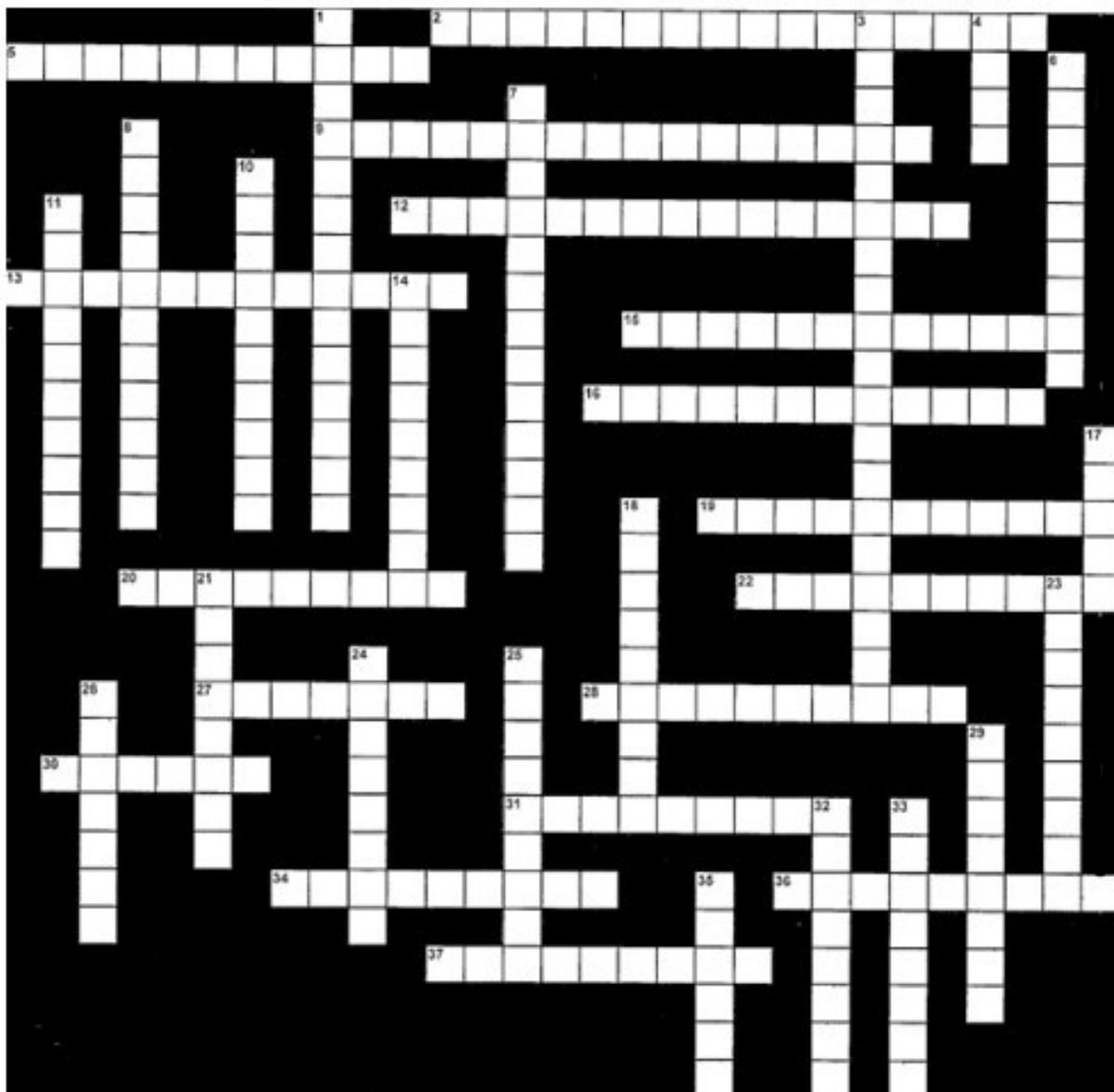
4. Diseñe un par de cebadores, cumpliendo con los parámetros necesarios, que solo amplifiquen una secuencia del quinto exón de la variante 1.



CRUCIBIOQ[®]

SISTEMAS ANTIOXIDANTES

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



HORIZONTALES

2. Tipo de enzimas al que pertenecen la catalasa y las peroxidases, participan en el catabolismo del peróxido de hidrógeno mediante su reducción irreversible.
5. Reacción que produce peróxido de hidrógeno y una molécula de oxígeno cuando dos radicales superóxido son protonados.
9. Reacción autocatalítica iniciada por un radical libre que oxida a una molécula de ácido graso poliinsaturado transformándolo en un radical de ácido graso, que a su vez oxida a la molécula de ácido graso vecino y así sucesivamente.
12. Producto tóxico derivado de la oxidación de los ácidos grasos y es ampliamente utilizado como marcador de la lipoperoxidación.
13. Tipo de sustancias ajenas al organismo, entre las que se incluyen drogas como fenobarbital, ibuprofen, cafeína, quinonas, etc. que son metabolizadas por el citocromo P450 localizado en el retículo endoplásmico.
15. Sustancia de naturaleza variada que protege a un sustrato de la generación de radicales libres ocasionada por su oxidación, esta sustancia puede ser sintetizada por la célula o provenir de la dieta.
16. Metabolito que entre otras funciones participa en la reducción de los ribonucleósidos difosfato para dar lugar a los desoxirribonucleósidos difosfato, además dona hidrógenos para reducir a las uniones disulfuro realizadas por oxidaciones aberrantes.
19. (HClO) Ácido que es un potente oxidante, se produce en los leucocitos por la acción de la enzima mieloperoxidasa.
20. La forma α es la más común de la vitamina E, es un antioxidante liposoluble, uno de los principales protectores de los lípidos contra la acción de los radicales libres.
22. Se genera mediante la adición de un electrón extra a una molécula de oxígeno; la principal fuente en condiciones normales es la mitocondria, ya que invierte el 2% del total del oxígeno que recibe para sintetizarlo.
27. Es una molécula paradójica ya que es indispensable para los organismos aerobios y por otro lado en exceso les puede ocasionar toxicidad.

28. Llamada también coenzima Q, actúa como cosustrato en la cadena de transporte de electrones mitocondrial; es un importante antioxidante liposoluble.

30. Los radicales _____ son cualquier especie, atómica o molecular, que contienen por lo menos un electrón desapareado, se producen por las radiaciones oxidantes, la luz solar, el ozono, el humo de cigarro, drogas como el tetracloruro de carbono, el etanol, el paraquat, etc. y algunos medicamentos entre otros el paracetamol.

31. Hace 2500 millones de años tenía un ambiente reductor, actualmente es oxidante con un 21% de oxígeno.

34. Producido por la reacción de Fenton entre H_2O_2 y Fe^{2+} es el radical libre de vida media más corta (10^{-9} segundos) por esta razón es el más dañino ya que abstrae rápidamente un átomo de hidrógeno de la molécula más cercana.

36. El daño ocasionado por los radicales libres a estas moléculas, ocasiona la oxidación de aminoácidos como fenilalanina, tirosina, histidina y metionina; además de que se realizan entrecruzamientos de cadenas peptídicas y formación de grupos carbonilo.

37. Se produce por la absorción de energía electromagnética mediante la cual se invierte el giro de uno de los dos electrones desapareados del oxígeno.

VERTICALES

1. Enzima que fija una molécula de oxígeno en el ácido araquidónico, hay dos formas, la número uno es constitutiva y sintetiza las prostaglandinas necesarias para la función celular normal, la número dos es inducida y es responsable en buena parte de las prostaglandinas proinflamatorias.
3. El daño ocasionado en este ácido por la oxidación, conduce a mutaciones y carcinogénesis, reordenamiento cromosómico y pérdida en la expresión o síntesis de una proteína por modificación de un gen específico.
4. Producto de la reducción tetravalente de la molécula de oxígeno, reacción que es realizada en la cadena de transporte de electrones.
6. Los _____ libres de oxígeno pueden realizar funciones benéficas para la célula como es su participación en la fagocitosis o favorecer la síntesis.

sis de prostaglandinas, entre otras, pero también llevan a cabo otras reacciones que dañan a la célula, como por ejemplo, la oxidación de los lípidos de la membrana.

7. (ONOO⁻) Metabolito tóxico formado por la reacción entre dos radicales libres el óxido nítrico y el superóxido, su forma ácido puede oxidar a los lípidos, desaminar a la guanina del ADN y modificar a los aminoácidos aromáticos de las proteínas.

8. Compuestos fenólicos abundantes en las plantas. Inhiben la producción de superóxido por el sistema xantina/xantina oxidasa. Algunos de sus representantes son: catequina, epicatequina, proantocianidina y quercitina.

10. Enzima tetramérica, cada subunidad tiene un residuo de selenocisteína, cataliza la reducción del peróxido de hidrógeno y de peróxidos orgánicos empleando como sustrato al glutatión.

11. Partículas subatómicas colocados en órbitas y distribuidos en pares, esta condición se altera en la última órbita de los radicales libres.

14. El estrés _____ es un estado de la célula en el cual se encuentra alterado el equilibrio de óxido-reducción, ocasionado ya sea a una excesiva producción de especies reactivas de oxígeno o bien por la deficiencia de los mecanismos antioxidantes

17. Forma en la que se encuentra el oxígeno en la estratosfera y que filtra los rayos ultravioleta provenientes del sol.

18. Ácido con una importante función antioxidante, es sintetizado por la mayoría de los mamíferos a excepción del humano; entre otras funciones, participa previniendo la lipoperoxidación al reaccionar con el radical α -tocoferilo para regenerar al α -tocoferol; por otro lado, inhibe el daño oxidativo al secuestrar a los radicales libres generados por algunas drogas como es el caso de la fenilbutazona.

21. La forma β participa como precursor en la síntesis de la vitamina A, tiene la función de ser antioxidante por su capacidad de atrapar al oxígeno singulete.

23. La superóxido _____ es una metaloenzima que cataliza la reducción del radical superóxido a peróxido de hidrógeno.

24. Producido por la reducción de la molécula de oxígeno mediante la entrada de dos electrones.

25. Tripéptido formado por ácido glutámico, cisteína y glicina, muy abundante en los tejidos, participa neutralizando radicales libres cuando pasa de la forma reducida (GSH) a la oxidada (GSSG).

26. La NADPH _____ está localizada en la membrana de la vacuola del fagocito y genera cantidades importantes del radical superóxido cuando los neutrófilos y macrófagos se activan ante infecciones bacterianas.

29. Es el resultado de la peroxidación de los ácidos grasos poliinsaturados presentes en las grasas proporcionándoles olor y sabor desagradables.

32. Organismos que utilizan oxígeno para la degradación de los alimentos y mediante este proceso obtienen la mayor cantidad de la energía que requieren.

33. Enzima hemoproteica presente en los peroxisomas, tiene como función catalizar la conversión de peróxido de hidrógeno en agua y oxígeno.

35. El _____ oxidativo es el resultado del desbalance entre las especies reactivas de oxígeno producidas en la célula y los mecanismos que tiene para deshacerse de ellos y está relacionado con procesos degenerativos y enfermedades como: mutagénesis, aterosclerosis, infarto, Parkinson y problemas agudos inflamatorios entre otros muchos.



ALGO MÁS QUE CIENCIA

A TRES AÑOS DEL INICIO DE LA PANDEMIA POR COVID-19

“Todo lo que el hombre puede ganar al juego de la peste y de la vida es el conocimiento y el recuerdo”.

En 1947, Albert Camus escribió una novela corta cuyo tema viene bien para reflexionar sobre la condición humana en momentos de crisis, como los que hemos vivido durante los últimos tres años a consecuencia de la pandemia por COVID-19. *La Peste* ofrece la oportunidad de examinar la condición humana frente a la amenaza de un enemigo implacable.

Camus solía ubicar a sus personajes en ámbitos extremos e incluso absurdos con el propósito, en mi opinión, de enfrentarlos a sus prejuicios y convencionalismos y obligarles a tomar conciencia del momento que viven. Eventualmente a lo largo de sus relatos, algunos de sus personajes modifican, radicalmente, su postura ante las circunstancias que enfrentan. *La Peste* no es la excepción.

En esta novela, Camus usa el contexto de una pequeña ciudad que se encuentra aislada del resto del mundo debido al brote de peste bubónica y nos muestra cómo reaccionan sus habitantes, cómo, a lo largo de diez meses, van cambiando, o no, sus prioridades, actitudes y convicciones.

Ante la presencia de la epidemia, los habitantes de Orán, ciudad situada al noroeste de Argelia, van de la negación a la incredulidad, de la indolencia a la exigencia, de apreciar a los médicos a temer su presencia, y constatamos la actitud egoísta de muchos y la sincera empatía de unos cuantos.

Camus presenta la postura racional y objetiva de los médicos, únicos hombres de ciencia presentes en la ciudad, en contraposición a la de la iglesia. Los primeros abordan el problema desde el punto de vista lógico frente a una emergencia sanitaria y actúan en consecuencia, mientras que el sacerdote del lugar presenta a la peste como un castigo divino para el cual la única defensa es la oración y la fe.

Camus confronta la idea del heroísmo con la honestidad. Así, el Dr. Rieux, uno de los personajes principales, explica que quienes deciden combatir la peste aún a riesgo de enfermarse y perder la vida, lo hacen porque es la conducta esperada y lógica de los hombres de bien. En otro momento, el Dr. Rieux dice que no se trata de heroísmo sino de honestidad. En su opinión, la única forma de luchar contra la

peste es la honestidad y que cada uno haga lo que le corresponde. ¿Y qué es la honestidad?, pregunta alguien. Rieux contesta: “No sé qué es en general. Pero en mi caso, sé que no es más que hacer bien mi oficio”. Y el Dr. Rieux y sus camaradas están comprometidos en hacer bien su oficio, a pesar de las condiciones en que están trabajando.

Camus describe el sufrimiento de los habitantes de Orán pero lo hace sin caer en el morbo, explica las dificultades que la administración de la contingencia impone al ayuntamiento, así como la evolución emocional de los afectados. En particular, Camus detalla las complicaciones para procesar a los incontables muertos y como en aras de la eficiencia, los rituales mortuorios se despersonalizan, mecanizan y terminan por desaparecer. La epidemia se prolonga más de lo esperado y el personal sanitario, así como los voluntarios que conforman las brigadas de apoyo están exhaustos; empiezan a realizar su trabajo de forma mecánica.

Aparece la desesperanza y la frustración porque sin importar lo que se haga, el número de enfermos y muertos sigue

umentando. La disciplina en cuanto las medidas preventivas de contagio empieza a relajarse. Lo único constante es la muerte.

"La sociedad de los vivos temía constantemente dejar paso a la sociedad de los muertos. Podía uno taparse los ojos y negarla, pero la evidencia tiene una fuerza terrible que acaba siempre por arrastrarlo todo."

Toda proporción guardada, esta novela vio la luz hace 76 años, las situaciones que Camus describe nos recuerdan lo que hemos vivido en estos tres años: es sorprendente encontrar que las medidas sanitarias en *La Peste* son muy parecidas a las que se prescribieron en 2020 para prevenir contagios; nos resulta familiar la honestidad, en los términos que explica el Dr. Rieux, con la

que la mayoría de los trabajadores del sistema de salud asumieron sus funciones a pesar de la incertidumbre, las carencias de equipo y suministros médicos, de las larguísimas horas de trabajo y el cansancio crónico que esto significó; y ni qué decir de las restricciones para llevar a cabo las ceremonias fúnebres.

En *La Peste*, al igual que sucedió durante la pandemia por COVID-19, la respuesta para combatir a la enfermedad está en la ciencia. Camus nos presenta a un grupo de médicos que trabaja incansablemente en la producción de un "suero" que ayude a combatir la enfermedad y somos testigos de su frustración ante la adversidad, de los dilemas éticos a los que se enfrentan, de la *aparente* victoria cuando

al fin encuentran la fórmula adecuada.

Se podría creer que *La Peste* es una obra desgarradora y pesimista y no es así porque a pesar del conflicto emocional y ético que plantea, la novela dibuja un panorama esperanzador ya que, en general, son las actitudes positivas las que prevalecen.

"Algo que se aprende en medio de las plagas es que hay en los hombres más cosas dignas de admiración que de desprecio."

Y la victoria es *aparente* porque en el último párrafo de la novela, Camus previene al lector del peligro latente de otra epidemia. También en esto *La Peste* nos recuerda lo recién vivido: la pandemia por COVID-19 no será la última que nos afecte, eso es seguro. 

*Lic. Rosa María Lozano Ortigosa
Edición de estilo REB*



Albert Camus* (7/11/1913–4/01/1960) fue un novelista, ensayista, dramaturgo, filósofo y periodista francés nacido en Argelia. Camus creció en una familia muy modesta, pero desde joven manifestó poseer gran inteligencia y agudeza mental. No pudo terminar sus estudios universitarios en Argel debido a que su salud era muy precaria: padecía tuberculosis. Camus se involucró con las grandes causas de su tiempo: la resistencia francesa durante la Segunda Guerra Mundial y la Independencia de Argelia, por ejemplo. En 1942 se publicó *El Extranjero* y *El mito de Sísifo*, sus primeras obras importantes; *La Peste* salió a la luz en 1947. En 1957 se le concedió el Premio Nobel de Literatura por "el conjunto de una obra que pone de relieve los problemas que se plantean en la conciencia de los hombres de la actualidad".

*Foto de Autor desconocido bajo licencia [CC BY](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

SOLUCIÓN AL PROBLEMA BIOQUÍMICO INTRODUCCIÓN AL DISEÑO DE OLIGONUCLEÓTIDOS PARA LA PCR EN TIEMPO REAL

1.1. En el sitio WEB indicado (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov>) se debe introducir el nombre de la proteína de interés junto con la especie (Sorcin *Homo sapiens*) y presionar la tecla Entrar (↵). Dentro de la sección Genomes (enlistada abajo a la izquierda de la página: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/search/all/?term=sorcin%20homo%20sapiens>) se deben obtener numerosos resultados en la pestaña de Nucleotide. Éstos se deben revisar hasta encontrar la secuencia de interés:

Homo sapiens sorcin (SRI), transcript variant 1, mRNA (1,972 bp linear mRNA, Accession: NM_003130.4 GI: 1780222544).

Al presionar la tecla Entrar (↵) de la variante 1, se encontrará la secuencia del transcrito, al final de la página, con el siguiente formato:

```
1 gcagctctgca gcatggcgta cccggggcat cctggcgccg gcggcgggta ctaccaggc
61 gggataggag gggctcccgg agggcctgcg tttcccggac aaactcagga tccgctgtat
121 ggttactttg ctgctgtagc tggacaggat gggcagatag atgctgatga attgcagaga
181 tgtctgacac agtctggcat tgctggagga tacaacactt ttaacctgga gacttgccgg
241 cttatggttt caatgctgga tagagatatg tctggcacia tgggtttcaa tgaatttaaa
```

Los exones aparecen señalados justo arriba de la secuencia del transcrito, al contarlos se obtiene su número. Adicionalmente, si se presiona la tecla Entrar (↵) en cualquiera de ellos, se obtiene su secuencia, longitud y posición dentro del mRNA.

Número de Exones: 8

1.2 El número de acceso de cada variante del transcrito se presenta con el siguiente formato:

NM_XXXXXX.#. NM es el código para transcritos codificantes de proteínas; XXXXXX representa el número único asignado a cada secuencia y # es la versión de dicha secuencia.

Variante 1: NM_003130.4

1.3 Para obtener la secuencia codificante, dentro de la misma página se deben localizar las siglas CDs, del inglés *coding sequence*. Al presionar la tecla Entrar (↵) sobre CDs aparece sombreada la región codificante en la secuencia del transcrito que corresponde a:

```
... atggcgta cccggggcat cctggcgccg gcggcgggta ctaccaggc
61 gggataggag gggctcccgg agggcctgcg tttcccggac aaactcagga tccgctgtat
121 ggttactttg ctgctgtagc tggacaggat gggcagatag atgctgatga attgcagaga
181 tgtctgacac agtctggcat tgctggagga tacaacactt ttaacctgga gacttgccgg
241 cttatggttt caatgctgga tagagatatg tctggcacia tgggtttcaa tgaatttaaa
301 gaactctggg ctgtactgaa tggctggaga caaaccttta tcagttttga cactgacagg
361 agtggaaacag tagaccaca agaattgcag aaggccctga caacaatggg atttaggttg
421 agtccccagg ctgtgaattc aattgcaaaa cgatacagca ccaatggaaa gatcaccttc
481 gacgactaca tcgcctgctg cgtcaaaactg agggctctta cagacagctt tcgaagacgg
541 gatactgctc agcaaggtgt tgtgaatttc ccatatgatg atttcattca atgtgtcatg
601 agtgtttaa...
```

1.4. La secuencia de aminoácidos de la variante 1 se obtiene en la sección *Related Information*, en la pestaña de *Protein*, a la derecha de la misma página; se presiona la tecla Entrar (\downarrow) y se obtiene la secuencia al final de la página <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/4507207>:

```

1 maypgghpgag ggyypggygg apggpafpgq tqdplygyfa avagqdgqid adelqrcltq
61 sgiaggykpf nletcrlmvs mldrdmsgtm gfnefkelwa vlngwrqhfi sfdtdrsgtv
121 dpqelqkalt tmgfrlspqa vnsiakryst ngkitfddyi accvklralt dsfrrrdtaq
181 qgvvnfpydd fiqcvmsv

```

2. En *Primer Blast* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) se introduce el código de acceso de la variante 1 en la pantalla ubicada en el extremo superior izquierdo (alternativamente se puede introducir la secuencia del transcrito). Luego, se modifican los parámetros para el diseño de los cebadores en las secciones correspondientes, que se indican abajo.

2.1. Para obtener cebadores con una T_m superior a 55°C , en la sección *Primer Parameters* establecer una temperatura mínima de 56°C .

2.2. Para modificar el porcentaje de GC, en la sección *Advanced Parameters* al final de la página, presionar el símbolo de + para desplegar. En la subsección *Primer Parameters*, \rightarrow *Primer GC content (%)* se establece el rango porcentual de GC, en este caso mínimo: 40% y máximo: 54%.

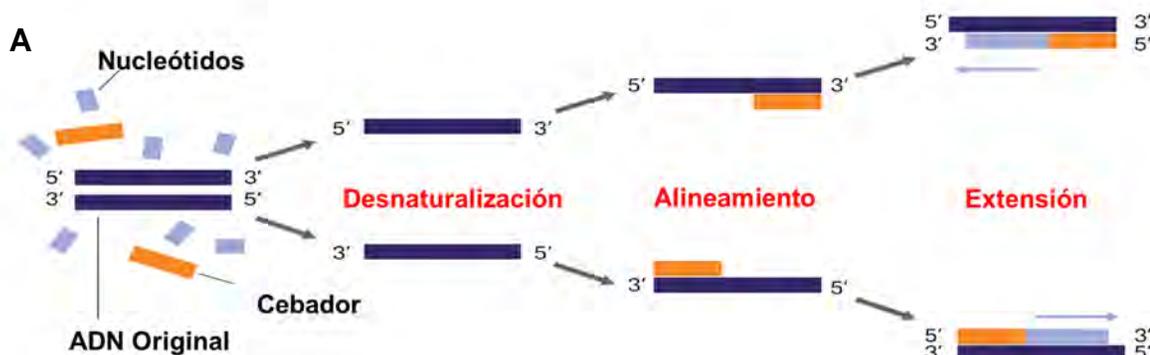
2.3. El tamaño del amplicón se define en la sección *Primer Parameters* \rightarrow *PCR product size* introduciendo los rangos deseados, mínimo: 70 bp, máximo: 200 bp.

2.4. Para que el amplicón generado posea una secuencia inter-exónica, en la sección *Exon/intron selection* \rightarrow *exon junction span* seleccionar la opción *Primer must span an exon-exon junction*, es decir, el cebador debe abarcar una unión exón-exón.

Primer Blast cuenta con varios parámetros estándares predefinidos por lo que en muchos casos no es necesario modificarlo. Al tener todos los parámetros listos, presionar la opción *Get Primers* al final de la pantalla, y esperar los resultados.

De manera predeterminada, el programa genera un máximo de 10 pares de cebadores que cumplen con las condiciones solicitadas por lo que, idealmente, cualquier par sería óptimo para el ensayo.

3. El alineamiento correcto permite una amplificación adecuada a la que se esquematiza en la Figura 1A. Una cantidad elevada de mutaciones desconocidas en el primer exón de la variante 1 dificultarían, o incluso impedirían el correcto alineamiento del cebador en esta región ya que éste es diseñado para la variante ordinaria sin mutaciones (Figura 1B).



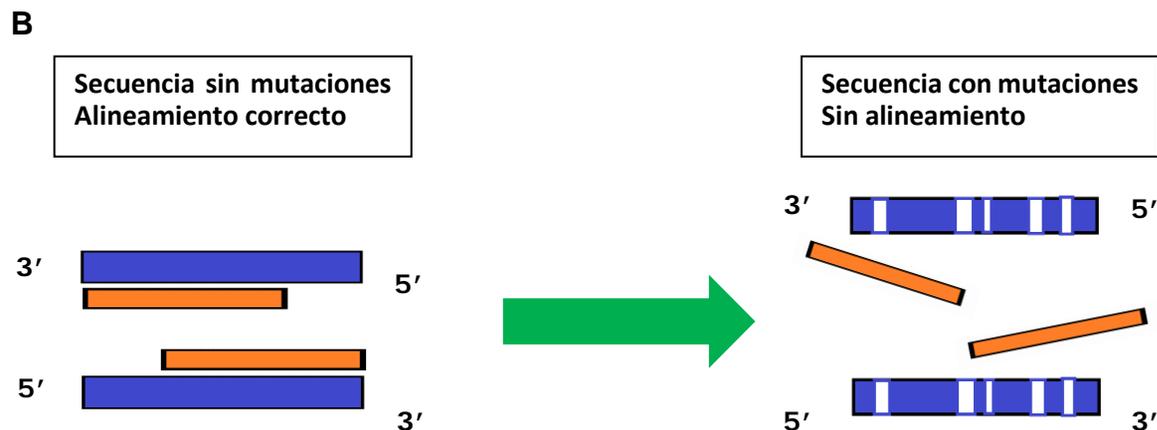


Figura 1. Importancia del diseño de cebadores en una PCR. A) Representación esquemática de las diferentes etapas en una PCR tradicional. **B)** Impedimento del alineamiento correcto de los cebadores debido a las mutaciones (representadas con rectángulos blancos en la hebra original).

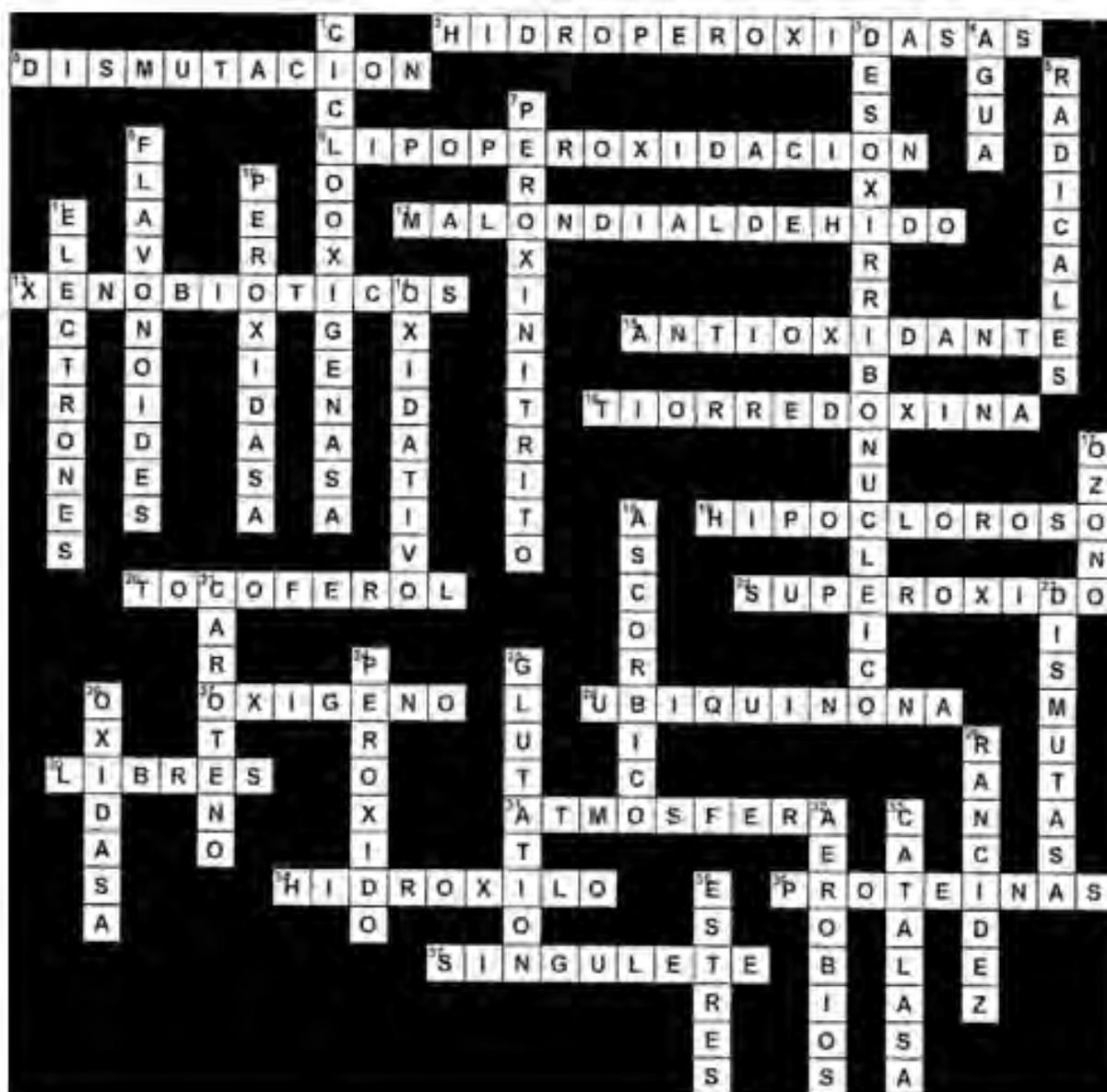
4. Para amplificar una secuencia específica dentro de un transcrito se deben diseñar cebadores que alineen en sus extremos. En este caso, para amplificar una secuencia perteneciente al quinto exón, se deben determinar los extremos de éste. Esta información está en la sección de exones descrita en la pregunta 1. Ya determinados los límites del exón 5, dirigirse a *Primer Blast* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>) y especificar el rango de amplificación, señalando dónde deben alinearse los cebadores *forward* y *reverse*. Este parámetro se encuentra justo al lado derecho de la pantalla donde se introduce el código de acceso inicial y posee intervalos designados como *from* y *to* (desde y hasta) para cada cebador. En el extremo *from* del cebador *forward*, introducir la base inicial del exón (base 262) y en el extremo *to* del cebador *reverse* introducir la base final del exón (base 409). Con esto restringimos la región de amplificación solo a este exón. 

REFERENCIAS

1. Shampo, M. A.; Kyle, R. A. (2002). Kary B. Mullis — Nobel Laureate for procedure to replicate DNA. *Proceedings (Mayo Clinic)* 77 (7): 606.
2. Schochetman, G., Ou, C. Y., & Jones, W. K. (1988). Polymerase chain reaction. *The Journal of infectious diseases*, 158(6), 1154-1157.
3. Joshi, M., & Deshpande, J. D. (2010). Polymerase chain reaction: methods, principles and application. *International Journal of Biomedical Research*, 2(1), 81-97.
4. Kubista, M., Andrade, J. M., Bengtsson, M., Forootan, A., Jonák, J., Lind, K. & Zoric, N. (2006). The real-time polymerase chain reaction. *Molecular aspects of medicine*, 27(2- 3), 95-125.
5. Maddocks, S., & Jenkins, R. (2016). *Understanding PCR: A practical bench-top guide*. Academic Press.
6. Rueda A, Song M, Toro L, Stefani E, Valdivia HH. Sorcin modulation of Ca²⁺ sparks in rat vascular smooth muscle cells. *J Physiol*. 2006; 576(Pt 3): 887–901.
7. Shabnam, B., Padmavathi, G., Banik, K., Girisa, S., Monisha, J., Sethi, G., & Kunnumakkara, A. B. (2018). Sorcin a potential molecular target for cancer therapy. *Translational Oncology*, 11(6), 1379-1389.

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®] SISTEMAS ANTIOXIDANTES

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





IN MEMMORIAM

DR. ENRIQUE PIÑA GARZA

1936 - 2022

La imagen del Dr. Enrique Piña Garza fue tomada de la Gaceta de la Facultad de Medicina de la UNAM Año XXV. No. 440.

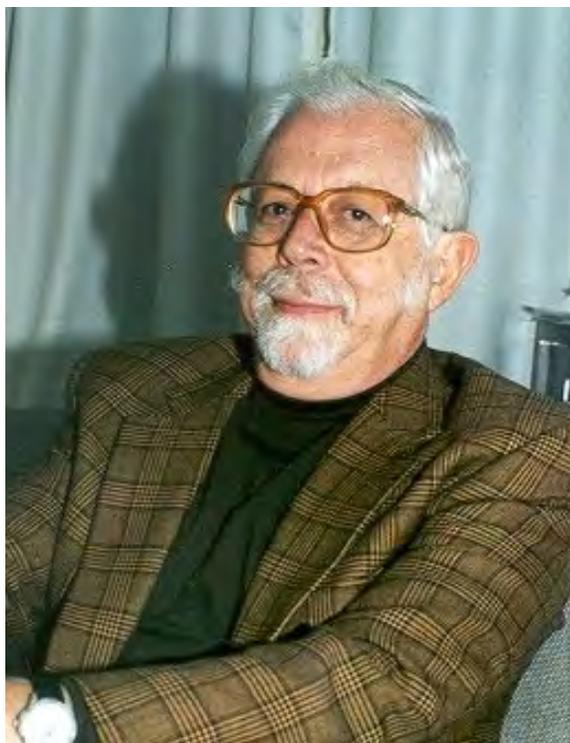
HOMENAJE QUE LA FACULTAD DE MEDICINA OFRECIÓ AL DR. ENRIQUE PIÑA GARZA POR SUS 60 AÑOS DE VIDA ACADÉMICA

Texto modificado del discurso pronunciado el 11 de octubre de 2019 en la Facultad de Medicina en ocasión de este homenaje, parte de este contenido fue publicado como un Editorial en REB

Conocí al Dr. Enrique Piña cuando yo llegué al Departamento en 1964 y él y la Dra. Martha Zentella, su esposa, se fueron a Nueva York a una estancia de investigación. Al año siguiente de su regreso, en 1967, me invitó a participar en su proyecto de investigación relacionado con la inositol sintetasa, en 1969 obtuvo su doctorado en Bioquímica, en ese mismo año aparece la publicación en *New York Academy of Sciences* en la cual yo quedé como segunda coautora.

Cuando en 1973 el Dr. Laguna dejó el Departamento de Bioquímica para irse a la Dirección de la Facultad, el Dr. Piña asumió la Jefatura del Departamento. Fue hacia esas fechas que se inició el proyecto educativo más importante de los Departamentos de Ciencias Básicas de la Facultad. En esa temporada hubo en la UNAM una gran cantidad de estudiantes, la Facultad, que tenía un ingreso anual del orden de 1,000 estudiantes, pasó a tener alrededor de 5,000; ante eso, obligatoriamente hubo

grupos con gran cantidad de estudiantes, nuevos grupos, y contratación de nuevos profes-



Dr. Enrique Piña Garza, foto tomada de la Gaceta de la Facultad de Medicina de la UNAM Año XXV. No. 440.

sores, lo que derivó en una menor calidad de la enseñanza.

Preocupados por ello, en una reunión que tuvimos los que trabajábamos en la Sección de Enseñanza (ahora Coordinación), Guillermo Álvarez Llera,

Magdalena Carrillo y yo, con el Jefe de Departamento se discutieron alternativas para mejorar la preparación de esos nuevos profesores y se concluyó que podría ayudar si organizábamos una serie de conferencias impartidas por profesores de reconocida experiencia; se propuso invitar a otras dependencias educativas de la ciudad que estuviesen en el mismo caso; Departamento de Bioquímica de la Facultad de Química, a los profesores de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, profesores de la Universidad Femenina, entre otras. Yo, que no tenía muchos años de haber llegado al Departamento, ya que soy egresada de la Escuela de Ciencias Químicas de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí, pensé en el beneficio que recibirían aquellos profesores que viniesen, se lo propuse al Dr. Piña, se quedó pensando unos segundos y me dijo: "Sí, con una condición, si quiere invitar a sus paisanos, tendrá que invitar a todo el

País". Yo, que soy una persona de retos dije: "Sí acepto".

Sin saber cómo empezar, recurrí a la UDUAL y ahí recabé información relacionada con los sitios donde había universidades, si tenían escuelas o facultades en áreas biológicas y de la salud, datos de Rectores, de Directores de Escuelas o Facultades de Medicina, Química, Veterinaria, Enfermería, Odontología, etc.

Enviamos una carta para que a través de las autoridades universitarias fuese del conocimiento de los profesores de bioquímica del país que los estábamos invitando a una reunión de trabajo (TALLER) durante una semana en el mes de marzo de 1974.

La reunión, que se llamó TALLER DE ACTUALIZACIÓN BIOQUÍMICA, fue todo un éxito. Acudieron profesores de 13 universidades del interior de la República, tuvimos una asistencia de cerca de 100 profesores en total, pero hacia el término de la semana, un grupo de profesores de Monterrey y de Hermosillo encabezados por el Dr. Bulmaro Valdez, de Torreón, nos amenazó con hacer un plantón hasta que les prometiéramos que los llamaríamos al año siguiente. A partir de entonces, el taller se ha realizado anualmente sin interrupciones.

Dentro de la evolución natural de todo proceso se van haciendo modificaciones y adaptaciones. En el Taller de 1974, les pedimos a los profesores el nombre de un artículo científico que pudiera ayudar a los asistentes a tener más información del tema, no creo que haya

servido de mucho. Al siguiente año les pedimos una copia de ese artículo para copiarlo en mimeógrafo y entregarlo a los asistentes; al otro año les pedimos prestado ese artículo y obtuvimos una reproducción de mejor calidad que la del año anterior; en el cuarto año les pedimos un texto redactado por los ponentes de una extensión de 4-5 cuartillas; y en el quinto año, en 1978, les pedimos a los profesores que iban a presentar un tema, que escribieran un capítulo acerca de lo que sería su presentación durante el Taller, que nos lo entregaran con 6 meses de anterioridad para reunirlos y entregar un documento al inicio de la semana. Esto dio lugar al volumen I del MENSAJE BIOQUÍMICO.

Durante el Taller de 1981, un grupo de profesores, mencionó que estar en comunicación una vez al año era poco y que les gustaría que tuviéramos un contacto mayor; a partir de ello el Dr. Piña convocó a profesores de distintas instituciones de la Ciudad de México para conformar un cuerpo editorial, y en marzo de 1982 apareció el primer número del primer volumen del BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA, revista trimestral que en ese entonces se enviaba a 1,200 domicilios; después, por cuestiones de economía, se redujo el tiraje; luego se publicaba en papel y en línea, y en 2002 cambió su nombre al de REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA, la que actualmente sólo se publica en línea.

Ante algunos problemas que hubo hacia finales de los años 80 con autoridades de la Facul-

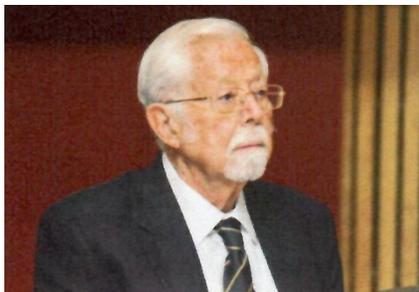
tad acerca de si el Boletín era propiedad o no de la Facultad, los editores del mismo, encabezados por el Dr. Piña, tomamos la decisión de constituir una asociación que le diera cobijo a la Revista. Fue así que en 1989 surgió la ASOCIACIÓN MEXICANA DE PROFESORES DE BIOQUÍMICA, AC. que además de la función con la que fue creada, organiza anualmente un congreso en el que se pide a los profesores que presenten trabajos de investigación educativa relacionados con experiencias realizadas en el salón de clase, propuestas educativas, técnicas docentes, etc. y el profesor, en muchos casos no acaba de asimilar que el ejercicio docente es todo un laboratorio de investigación.

Con todo lo mencionado, queda claro el liderazgo que el Dr. Enrique Piña Garza tiene, y que ha estimulado a que el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina de la UNAM cumpla con una función de servicio hacia la comunidad universitaria no sólo de la República Mexicana sino a la de otros países de habla hispana porque al Taller han asistido profesores de otros sitios y el Boletín, ahora Revista de Educación Bioquímica, siempre ha tenido distribución hispanoamericana, ya sea cuando se imprimía o ahora que está en línea 

Dra. Yolanda Saldaña Balmori
Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina, UNAM
Correo E: balmori@bq.unam.mx

OBITUARIO

DR. ENRIQUE PIÑA GARZA



El doctor Enrique Piña Garza fue Profesor e Investigador Emérito de la Facultad de Medicina de la UNAM. Nació en la Ciudad de México en octubre de 1936 y murió el 20 de noviembre de 2022. Sus estudios profesionales en Medicina los realizó en la UNAM; cuando estaba en el primer año de la carrera, se acercó al Dr. José Laguna, quien era su profesor y Jefe del Departamento de Bioquímica, para que le diera la oportunidad de entrar al laboratorio de investigación. Decía el Dr. Piña que durante los años que duró la carrera, buscaba la forma de escaparse para estar la mayor parte del tiempo posible en el laboratorio ya que allí encontró su vocación y pasión por la Bioquímica. El servicio social de la carrera de médico cirujano lo realizó en investigación, aunque era inusual en aquel tiempo, pero pudo lograrlo gracias a la solicitud que el Dr. Laguna hizo ante el Director de la Facultad.

El Dr. Laguna daba mucha importancia a que los estudiantes del Departamento tuviéramos conocimientos sólidos, fue así que el Dr. Piña inició los cursos del doctorado antes de terminar la carrera y junto con Armando Gómez Puyou, Antonio Peña Díaz, Victoria Chagoya Hazas, Marietta Tuena Sangri y Sergio Estrada Orihuela constituyeron la primera generación de estudiantes de posgrado en nuestro Departamento. Después de una estancia en Nueva York con el Dr. Edward L. Tatum, que fue Premio Nobel de Medicina en 1958, regresó a México y en 1966 se incorporó como profesor al Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, obtuvo el Doctorado en Bioquímica en 1969 y fue nombrado Jefe del Departamento de Bioquímica en 1971.

El Dr. Piña destacó en su labor administrativa tanto en la Facultad de Medicina, en la Universidad Nacional Autónoma de México y en el Sector Salud. En la Facultad de Medicina, fue Jefe del Departamento de Bioquímica, cargo que desempeñó en varias ocasiones, Jefe de Investigación y Secretario General; en la UNAM,

fue Secretario Académico del Sistema de Universidad Abierta y Director General de Estudios de Posgrado; y en la Secretaría de Salud fue Director General de Investigación en Salud.

El Dr. Piña trabajó activamente en su labor docente y de investigación en el Departamento hasta hace unos doce años, que decidió alternar sus investigaciones con las realizadas en el Instituto de Neurobiología de la UNAM en Juriquilla, Querétaro. En el marco de la investigación, a pesar de que ocupó diferentes cargos administrativos, fue muy productivo, nunca abandonó el laboratorio, siempre estuvo al frente de uno o varios proyectos de investigación. Su primer artículo científico fue publicado en año de 1962 en el *Biochemical Biophysical Research Communications* y el último, fue aceptado para su publicación en septiembre de 2022 en el *Journal Food Biochemistry*, dos meses antes de su muerte. El Dr. Piña publicó cerca de 150 artículos en revistas internacionales con comité editorial, fue coautor en cinco ocasiones del libro de Bioquímica del Dr. Laguna; además, fue tutor de licenciatura, maestría y doctorado en poco menos de 50 oca-

siones, en todas ellas, su tutelaje fue severo, constante y siempre ayudando a que el tutorando llegara a sus propias conclusiones.

En su larga trayectoria dentro de la Jefatura del Departamento de Bioquímica apoyó para que se echara a andar el Taller de Actualización Bioquímica (TAB), evento que este año cumple 50 años y que ha permitido que varios cientos de profesores de Bioquímica del interior del País hayan fortificado su formación. Además, con su apoyo en 1978 se inició la edición de Mensaje Bioquímico, una publicación anual que ha sido paralela al TAB. Su inquietud por incursionar en nuevas técnicas didácticas le permitió apoyar la producción de material didáctico en el Departamento de Bioquímica con unidades de auto enseñanza y material audiovisual; también impulsó en la Facultad de Medicina, el modelo educativo llamado Aprendizaje Basado en Problemas (ABP).

Yo tuve la oportunidad de trabajar muy cerca del Dr. Piña casi todo el tiempo, primero cuando me invitó a su regreso de Nueva York, a colaborar en su proyecto acerca de la inositol cicloaldolasa en *Neurospora crassa*. A su llegada a la Jefatura del Departamento de Bioquímica yo era integrante de la Sección de Enseñanza y los que formamos este equipo, éramos los encargados de la elaboración de exámenes, orga-

nización de grupos, horarios, etc., por supuesto que bajo la tutela del Jefe de Departamento, esto nos permitió mucha interacción con él, siempre el trato era constante y muy cordial. Como lo he mencionado arriba, el Taller de Actualización Bioquímica se inició como una necesidad de mejorar la formación de los profesores de Bioquímica del País y por diversas circunstancias, el Dr. Piña apoyó mi participación directa en la realización de los TAB durante los primeros 14 años.

Fue en un TAB cuando un grupo de los profesores asistentes, mostró su inquietud al expresar su deseo de que hubiera una comunicación más frecuente que la anual que estábamos teniendo con el Taller. A partir de ello, el Dr. Piña invitó a algunos bioquímicos para ser editores de lo que él llamó Boletín de Educación Bioquímica, al que quedé incorporada como Coordinadora Editorial, actualmente es la Revista de Educación Bioquímica. Más tarde, el grupo de editores del Boletín designó al Dr. Piña como Presidente Fundador de la Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, AC. Mi relación con el Dr. Piña en todas estas labores, continuó en la investigación, al integrarme a un proyecto relacionado con el papel de los anti-inflamatorios no esteroideos en la generación de radicales libres inducidos por el etanol, proyecto que se

realizó en conjunto con la participación de otros investigadores durante 15 años de trabajo, lográndose la publicación de una decena de artículos científicos, finalmente, el Dr. Piña fue mi tutor en el doctorado en Bioquímica.

La mayor de sus hijas, Martha Piña Zentella, Profesora e Investigadora de la Universidad de Baja California Sur, escribió en una ocasión: "Carta a un Viejo Sabio" dedicada a su padre y de la cual extraigo un párrafo:

"Es sabio el profesor cuya reconocida trayectoria académica ha sido elogiada y premiada, pero también envidiada; el bioquímico de erudición insaciable, el investigador que se esfuerza por calmar su sed de conocimientos y su inquieta hambre por experimentar.

Pero también es sabio el peregrino de Dios, el esposo paciente y comprensivo que protege a la mujer amada cual pichón herido dentro del nido de su propio pecho.

El padre amable que sabe aconsejar oportunamente y apoyar desde la seriedad de sus modales".

La muerte del Doctor Enrique Piña Garza es una pérdida que sufre la Universidad Nacional Autónoma de México, es una pérdida para la ciencia, para la docencia, para la difusión de la cultura y para los que tuvimos acceso a su amistad. 

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



AVISOS



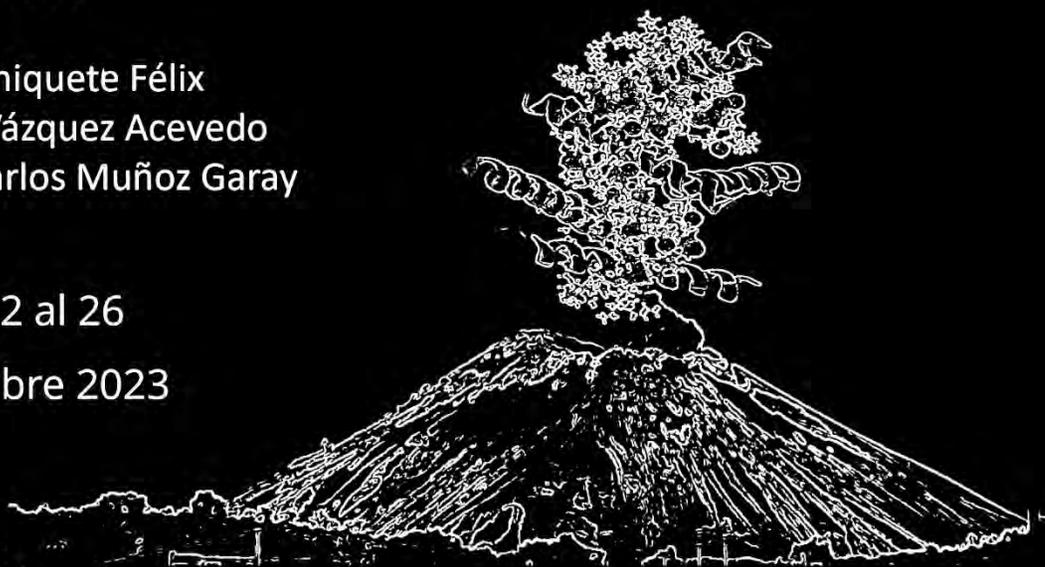
XXIII CONGRESO

BIOENERGÉTICA Y BIOMEMBRANAS

Comité organizador

Dra. Natalia Chiquete Félix
QBP. Miriam Vázquez Acevedo
Dr. Roberto Carlos Muñoz Garay

Del 22 al 26
de octubre 2023



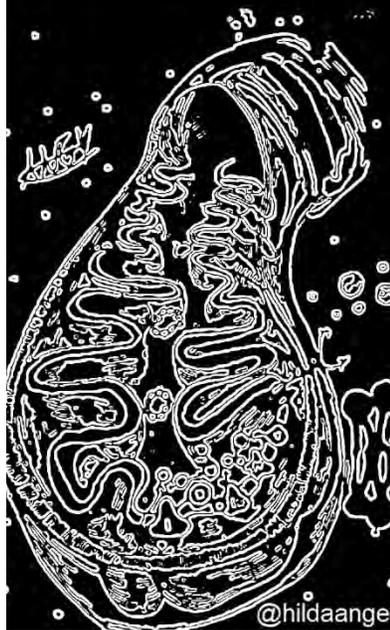
Centro Vacacional

Metepec, Atlixco Puebla

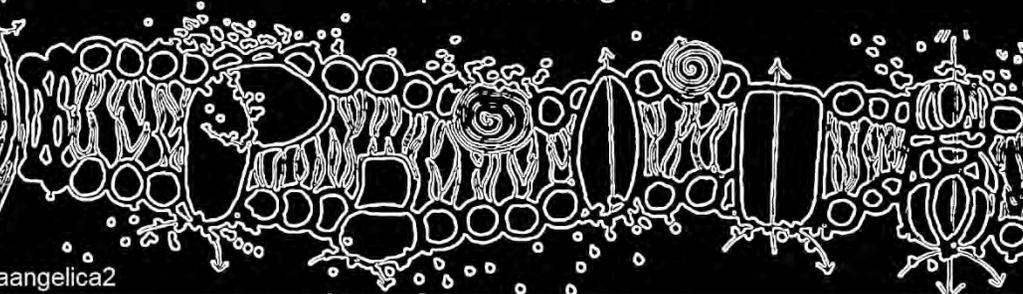
Informes: bbsmb@smb.org.mx
<https://smb.org.mx/>

$\Delta\Psi + \Delta pH$

X-P



@hildaangelica2





Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C.

FUNDADA EN 1957

SACRAMENTO NO. 413 COL INSURGENTES BORJA
ALCALDÍA BENITO JUÁREZ
CP 03100, CDMX TEL. (55) 56225742
admission@smb.org.mx www.smb.org.mx
facebook.com/SMBred

CONVOCATORIA DE INGRESO 2023

La Sociedad Mexicana de Bioquímica A.C. convoca a la comunidad científica interesada en pertenecer a nuestra Sociedad en las categorías de socio(a) numerario(a) o socio(a) estudiante a registrar su solicitud. También invitamos a los(as) socios(as) estudiantes que requieran renovación a enviar su comprobante de inscripción vigente.

La Comisión de Admisión se compromete con el uso de criterios exclusivamente académicos, determinar el ingreso a la sociedad y apegarse al siguiente calendario:

- Durante los meses de febrero y marzo estará abierta la convocatoria, así como la recepción de solicitudes, en el sitio correspondiente en la página web de la Sociedad. El último día de marzo será la fecha límite para recibir documentos.
- Durante el mes de abril se evaluarán las solicitudes.
- La última semana de mayo, se publicarán los resultados en la página de la SMB.

REQUISITOS:

PARA MIEMBROS NUMERARIOS(AS)

- a) Ser investigadores que estén desarrollando trabajos en cualquiera de las diferentes ramas de la bioquímica u otra especialidad que el/la investigador(a) conciba se enriquecería por la bioquímica.
- b) Haber publicado cuando menos dos artículos originales de investigación bioquímica u otra especialidad con la posibilidad de enriquecer mutuamente a la especialidad y a la bioquímica.
- c) Presentar dos cartas de postulación por parte de socios(as) numerarios(as), escritas y firmadas en papel membretado.
- d) Solicitud escrita y debidamente firmada. Utilizar el formato de admisión de la página electrónica de la SMB.
- e) CV abreviado (Máximo cinco cuartillas)
- f) Copia de la primera página de las cinco últimas publicaciones.

PARA SOCIOS(AS) ESTUDIANTES



Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C.

FUNDADA EN 1957

SACRAMENTO NO. 413 COL INSURGENTES BORJA
ALCALDÍA BENITO JUÁREZ
CP 03100, CDMX TEL. (55) 56225742
admisión@smb.org.mx www.smb.org.mx
facebook.com/SMBred

a) Deberán ser estudiantes activos(as) de alguna institución de enseñanza y/o investigación que se encuentren trabajando en aspectos de investigación bioquímica.

b) Solicitud de ingreso avalada por dos profesores, quienes deberán ser miembros numerarios(as) de la SMB, el formato de solicitud está disponible en la página electrónica de la SMB. **Importante**, este formato debe incluir **nombres y firmas** de los(as) profesores que la avalan.

NOTA:

Las solicitudes de posdoctorantes serán evaluadas con los requisitos de la categoría de socio numerario.

PARA RENOVACIÓN [únicamente socios(as) estudiantes]

Para poder seguir siendo socios activos, los socios(as) estudiantes que ingresaron o renovaron su membresía en el año 2021, deberán enviar su comprobante de inscripción vigente directamente en el formulario electrónico de admisión de socios estudiantes.

Para los(as) alumnos(as) que estén realizando su tesis y no cuenten con su comprobante de inscripción, deberán presentar una carta (en papel membretado) firmada por el/la asesor(a) de tesis, donde se avale su participación en actividades de investigación.

PROCEDIMIENTO DE INSCRIPCIÓN A LA CONVOCATORIA

En todos los casos:

- Dirigir la documentación solicitada al Dr. Agustín Guerrero Hernández, Presidente de la Comisión de Admisión.
- Realizar el llenado del formulario en: <https://smb.org.mx/requisitos-para-ingresa-a-la-smb/>
- Adjuntar la documentación, en un solo archivo, en la opción que para ello se encuentra en dicho formulario.
- Cualquier duda, favor de dirigirse a: admisión@smb.org.mx

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

La Revista de Educación Bioquímica (REB) está 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 sometan a evaluación para su posible publicación no deben de haberse presentado ni total ni parcialmente en otras publicaciones.

Se aceptan 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.

Las contribuciones deben ajustarse a los siguientes lineamientos editoriales:

I. Artículos de investigación, revisión, crítica y análisis

1) Portada. En el primer párrafo, incluir 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, anotar los nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio completo. A cada autor se le asignará un número arábigo, escrito entre paréntesis, para indicar su afiliación. En el tercer párrafo, detallar la afiliación de los autores; indicar departamento, institución, ciudad, estado, país y la dirección de correo electrónico del autor responsable. En el cuarto párrafo, proporcionar 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 deben presentar separadas del texto del artículo ya sea en formato "jpg" o integradas en un archivo de "Power Point" o de "Word". Las figuras pueden presentarse en colores, con fondo y sombreado. Enviar las tablas 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.

En las leyendas y pies de página 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).

Nota: Las figuras y las tablas se reducirán a la mitad o a un cuarto de las dimensiones de una hoja tamaño carta; por lo tanto, 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.

Los manuscritos serán evaluados por al menos 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, manifieste 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 evaluación.

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. En estos casos:

- 1) El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de manera explícita.
- 2) Se aceptará un máximo de 10 referencias, mismas que se citarán como se indica en el inciso 1-5. Se podrán incluir hasta tres figuras o tablas conforme a lo descrito en el inciso 1-6.

Enviar, como archivos adjuntos, los archivos electrónicos del trabajo a publicar 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; esta dirección 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 se deberá solicitar la evaluación del artículo o la contribución para su posible publicación en la REB, el título del trabajo, 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 para su evaluación (ni en forma total ni parcial) y que el mismo no está en proceso de publicación en otra revista o en otro tipo de publicación. De igual manera se debe manifestar que no existe conflicto de intereses entre los autores que envían el trabajo. Una vez aceptado el trabajo, las pruebas de galera se enviarán al autor responsable para su aprobación o corrección.

Los manuscritos que no cumplan con las Instrucciones para Colaboradores de la REB no serán aceptados para su revisión.



REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 42, Número 1, enero de 2023, 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: Rosa María Lozano Ortigosa. Disponible en marzo del 2023. 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.

REB 2023 VOL. 42 No. 1 MARZO 2023

ISSN 1870-3690