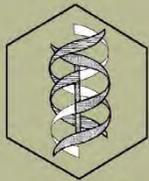


Revista de Educación Bioquímica

REB 2025



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. 44

No. 2

JUNIO 2025

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
de 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 44, Número 2, junio de 2025, 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: José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690 para versión impresa, (ISSN para versión electrónica en trámite) y Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2024-071110363800-102; ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Rosa María Lozano Ortigosa. Disponible en junio de 2025. 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	63	IA generativa: Tres herramientas para explorar	113
CONTENIDO	64	<i>Rosa María Lozano Ortigosa</i>	
ARTÍCULOS		OTRAS COMUNICACIONES	
EDITORIAL		CRUCIBIOQ	119
Inteligencia Artificial, una herramienta que llegó para quedarse	65	Fotosíntesis	
<i>José Víctor Calderón Salinas</i>		<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>	
<i>Rafael Camacho Carranza</i>		ALGO MÁS QUE CIENCIA	123
Modificaciones en las histonas: su importancia en la identificación y reparación del daño al DNA	70	¿Utopía, distopía o realidad?	
<i>Ana María González-Gutiérrez,</i>		<i>Rosa María Lozano Ortigosa</i>	
<i>Alda Rocío Ortiz-Muñiz,</i>		DOXA	128
<i>María del Carmen García-Rodríguez,</i>		El desafío de Blaise Pascal	
<i>Edith Cortés-Barberena</i>		<i>Ma. del Rosario Cruz Nieto</i>	
Análisis de perfiles transcripcionales: ventajas y dificultades en su ejecución	82	SOLUCIÓN AL CRUCIOBIOQ	131
<i>Federico Castro-Muñozledo</i>		Fotosíntesis	
Cytovision versus conventional scoring: an innovation for the dicentric assay	99	<i>Yolanda Saldaña Balmori</i>	
<i>Citlali Guerrero-Carbajal,</i>		Asociación Mexicana de Bioquímica, A. C.	133
<i>Jorge E. Gonzalez-Mesa,</i>		<i>Cambio mesa directiva</i>	
<i>Carolina Arceo-Maldonado,</i>		<i>XXIV Reunión Bioenergética y Biomembranas</i>	
<i>Emelí Cortina-Ramírez,</i>		Instrucciones para los colaboradores de la Revista de Educación Bioquímica	137
<i>Omar Garcia-Lima</i>			
Regulación alimentaria en los entornos escolares en México: avance y desafíos	108		
<i>Corin Hernández Palafox</i>			



EDITORIAL

Inteligencia Artificial, una herramienta que llegó para quedarse

Información en Petroglifos de la edad de piedra, Las Labradas, Barra de Piaxtla, El Fuerte, Sinaloa Imagen propiedad de José Víctor Calderón Salinas

ARTÍCULO DE OPINIÓN
EDITORIAL

***INTELIGENCIA ARTIFICIAL, UNA HERRAMIENTA
QUE LLEGÓ PARA QUEDARSE***

José Víctor Calderón Salinas* (1), Rafael Camacho Carranza* (2)

(1) Departamento de Bioquímica. Cinvestav, México. Editor en Jefe de la REB.

(2) Instituto de Investigaciones Biomédicas UNAM, México. Editor de la REB.

*Autor de correspondencia: Ambos autores contribuyeron en la misma forma al artículo

Correo E: jcalder@cinvestav.mx, rcamacho@iibiomedicas.unam.mx

RESUMEN

La cantidad de información generada, colocada, consultada y circulando en el ciberespacio hoy en día es inimaginable; el caso de los conocimientos científicos y tecnológicos no es la excepción. La inteligencia artificial (IA) hace frente al reto de compilar, organizar, resumir, interrelacionar e incluso tratar de predecir un resultado en función del análisis de la información generada. La forma de poder hacer frente a los océanos de información por medio de la inteligencia artificial impone nuevos enfoques de los investigadores y de la preparación de los estudiantes. Sin embargo, se debe reconocer que la inteligencia artificial aun no alcanza la creatividad, imaginación y pensamientos divergentes que el humano posee, características indispensables para la actividad científica. Esta carencia impone límites a lo que la IA puede alcanzar por sí misma. ¿podremos adaptarnos a la velocidad necesaria para estar a la par de tal herramienta y hacer frente a los retos que su uso presenta?

**PALABRAS
CLAVE**

ciberespacio,
creatividad,
imaginación,
memoria,
pensamientos
divergentes

ABSTRACT

The amount of information generated, placed, circulating and consulted in cyberspace now a days is unimaginable; the case of scientific and technological knowledge is no exception. Artificial intelligence faces the challenge of compiling, organizing, summarizing, interrelating and even trying to predict a result based on the analysis of the information generated. The way in which we can deal with the oceans of information through artificial intelligence requires new approaches from researchers and from the preparation of students. However, it must be recognized that artificial intelligence has not yet reached the creativity, imagination and divergent thoughts that humans possess, which are essential characteristics for scientific activity. Will we be able to adapt at the necessary speed to match such a tool and face the challenges that its use presents?

KEYWORDS

cyberspace,
creativity,
imagination,
memory,
divergent
thoughts

Los datos

Actualmente la ciencia se desarrolla a una velocidad vertiginosa gracias a los medios electrónicos y el ciberespacio. La cantidad de información que se genera, se captura, se copia y se consume es inverosímil. Este cúmulo de información se convierte en poder en el sentido más amplio y particular del concepto, pero en la actualidad poseer información no basta, su importancia definitiva radica en la posibilidad de usarla en generar proyectos científicos creativos, en su inmediata internacionalización, en los efectos económicos, comerciales y políticos que se derivan de su uso, en la influencia de este conocimiento en la toma de decisiones en empresas y gobiernos, en su impacto en el desarrollo de herramientas informáticas y tecnológicas en general. Sin embargo, distinguir de entre toda esta información la que es verídica, que está confirmada, que es trascendente es cada vez más complejo; ahora el problema es ¿cómo procesar tanta información?

Se calcula que diariamente se crean 2.8 zettabytes de datos, equivalente a 402.74 millones de terabytes, derivados de poco más de 5 mil millones de usuarios (un promedio de 15 terabytes por usuario), que se involucran en actividades del ciberespacio que van desde la producción de correos electrónicos, mensajes de voz, comunicaciones en plataformas, streaming, interacciones en redes sociales, y las búsquedas en internet, entre muchas otras. Un terabyte, cuyo prefijo griego “ter” significa monstruo, equivale a 1024 gigabytes; un terabyte puede contener 5 millones de imágenes o 300 horas de

video, información que requeriría 1,500 CDs para ser almacenada. Esta información se esparce, se conserva e intercambia en el ciberespacio, el cual es un dominio electrónico virtual formado por infinidad de sistemas informáticos, *hardwares*, *softwares*, protocolos de comunicación, las redes de internet que permiten la interconexión de millones de dispositivos, como es el caso de la World Wide Web.

La IA

La información científica no escapa a la vorágine de información que se genera y a la que se tiene acceso casi instantáneo. La magnitud de esta información es casi imposible de dimensionar y resulta muy difícil de manejar con metodologías tradicionales, por lo que se han desarrollado sistemas de cómputo para seleccionar, extraer, resumir y en cierta forma analizar los datos pertinentes para las diferentes preguntas científicas que se planteen y que requieran de una respuesta que considere razonablemente las diferentes fuentes de conocimientos. Discriminar, seleccionar y condensar tanta información solo es posible con sistemas computacionales con las potencias recientemente alcanzadas con inteligencia artificial (IA); sin esta herramienta, estas tareas podrían llevar cientos de años a una persona.

La IA puede identificar objetos, entender y responder en diferentes idiomas, acumular información y aprender de ella, incluyendo acumular experiencia y responder en función de la misma; puede resolver problemas, actuar de manera independiente y autónoma, y realizar múltiples tareas sin la necesidad de intervención humana.

Es importante puntualizar que la IA solo puede resumir, compilar y concluir sobre lo ya publicado, y con esto evidenciar los vacíos de conocimiento, pero no es creativa, es decir no puede formar conocimiento a partir de cero. La IA es la herramienta adecuada para potenciar los recursos intelectuales del investigador y con ello darle más tiempo para su actividad fundamental: el desarrollo de la imaginación y demás características de la creatividad.

Creatividad e imaginación

La creatividad depende en gran medida de la imaginación, es decir, de visualizar mentalmente ideas e imágenes que no necesariamente existen en la realidad. Los procesos de imaginación pueden recrear experiencias pasadas aderezadas de nuevos elementos; en otros casos, el proceso combina elementos de una manera diferente, ya sea en su organización o análisis o genera ideas originales. En todos los casos se puede analizar el pasado de una forma creativa o concebir eventos futuros de características novedosas. En estos procesos se puede usar el llamado pensamiento divergente, aquel que busca alternativas diferentes en abordajes y posibilidades para resolver problemas, alejándose del pensamiento más estructurado que sigue pasos determinados (convergente) y que utiliza menos imaginación productiva. Se ha propuesto que la AI está programada con formas convergentes, mientras que la creatividad humana es capaz de usar ambas formas.

El desarrollo de la IA ha generado una impresionante competencia entre diferentes empresas, desarrolladores de plataformas y dispositivos. Las orientaciones de sus aplicaciones abarcan muy distintos ámbitos y ofrecen una variedad de posibilidades de uso que no solo impulsan el desarrollo científico y tecnológico, sino que impactan dramáticamente en todas las actividades del quehacer humano.

Tipos de IA

Desde el punto de vista científico, las IAs más relevantes y que dominan el campo de la investigación científica son de tres tipos: las basadas en aprendizaje automático, las basadas en redes neuronales y las de aprendizaje profundo.

Las IAs de aprendizaje automatizado o “*Machine Learning*” (ML), son los arreglos computacionales que permiten la búsqueda de patrones en los profundos océanos de datos; patrones que permiten

predecir comportamientos y por ello ayudan facilitando la toma de decisiones.

Las redes neuronales, “*Artificial Neural Nets*” (ANN) son IAs que permiten abstraer información de datos difusos, como en imágenes; por ejemplo, una imagen radiográfica donde no existen límites claros de la información. Empleando algoritmos de aprendizaje difuso, las ANNs imitan nuestras capacidades de abstracción de información gráfica o mezclada, como en el caso del análisis de la composición alimenticia o las formulaciones de soluciones complejas. Este arreglo computacional es empleado en análisis de datos biomédicos o de materiales.

Máquinas de Aprendizaje Profundo “*Deep Learning*” (DL), son instrumentos orientados al análisis de Química computacional, Genómica y Diagnóstico Clínico. Tienen la potencia para manejar datos transformables en imágenes, o enormes cantidades de secuencias nucleotídicas en las que localizan patrones de codificación de proteínas, o estructuras de plegamiento en secuencias de aminoácidos. Se trata de un subtipo de ANN.

Reflexiones

El manejo de datos masivos ayuda al investigador que recurre a estas herramientas a visualizar su campo tradicional de investigación de una forma diferente, lo expone a correlaciones integrales de información relacionada con otros campos del conocimiento cuyo entramado frecuentemente se escaparía al especialista. El empleo de estas tecnologías generará y seleccionará progresivamente a un tipo de investigador con una cultura científica necesariamente más amplia, que no solo conozca de un área, sino que posea la integración multidisciplinaria indispensable para comprender, analizar e integrar la enorme y diversa cantidad de resultados que le presenta la IA. Probablemente, en poco tiempo se tenga que pasar de la súper especialización a la búsqueda de un conocimiento con mayor generalización, integración, amplitud, y profundidad de conceptos; esto permitirá visualizar nuevas fronteras del conocimiento y para alcanzarlas se aprovecharán todas las capacidades de la IA. Este cambio generará nuevos retos para los humanos y también para el desarrollo de las IAs.

Paradójicamente, la ciencia del futuro inmediato requiere la formación de un nuevo tipo de estudiantes: personas de amplias miras educativas, interesadas en la vasta visión de los campos del co-

nocimiento, en contraposición del estudiante altamente especializado de reducida visión fuera de su campo de conocimiento. ¿Seremos capaces de dar ese giro educativo?

Conclusión

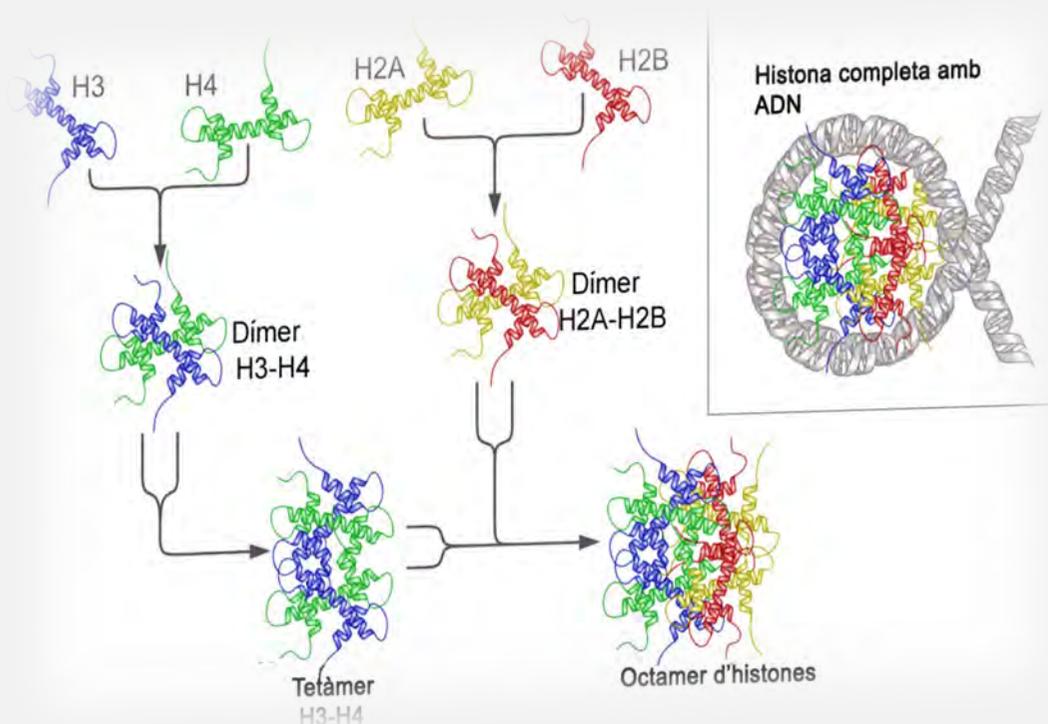
El advenimiento de la IA es sin duda un salto cuántico para la generación de conocimiento. Los métodos informáticos y las capacidades de cómputo

serán el límite para su generación, difusión y aprovechamiento, y esto sucederá a un ritmo nunca visto en la historia de la humanidad. Todo gracias al uso de la IA; y, sin embargo, la creatividad, la imaginación, el análisis y la generación de las preguntas correctas siguen escapando a las posibilidades de la IA... ¡hasta ahora!



Referencias bibliográficas de consulta

- Wang, H., Fu, T., Du, Y., Gao, W., Huang, K., Liu, Z., Chandak, P., Liu, S., Van Katwyk, P., Deac, A., Anandkumar, A., Bergen, K., Gomes, C., Ho, S., Kohli, P., Lasenby, J., Leskovec, J., Liu, T., Manrai, A., Marks, D., Ramsundar, B., Song, L., Sun, J., Tang, J., Velickovic, P., Welling, M., Zhang, L., Coley, C., Bengio, Y., & Zitnik, M. (2023). Scientific discovery in the age of artificial intelligence. *Nature*, 620, 47-60. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06221-2>.
- Bianchini, S., Müller, M., & Pelletier, P. (2022). Artificial intelligence in science: An emerging general method of invention. *Research Policy*. <https://doi.org/10.1016/j.respol.2022.104604>.
- Sourati, J., & Evans, J. (2023). Accelerating science with human-aware artificial intelligence. *Nature Human Behaviour*, 7, 1682 - 1696. <https://doi.org/10.1038/s41562-023-01648-z>.
- Xu, Y., Wang, Q., An, Z., Wang, F., Zhang, L., Wu, Y., Dong, F., Qiu, C., Liu, X., Qiu, J., Hua, K., Su, W., Xu, H., Han, Y., Cao, X., Liu, E., Fu, C., Yin, Z., Liu, M., Roepman, R., Dietmann, S., Virta, M., Kengara, F., Huang, C., Zhang, Z., Zhang, L., Zhao, T., Dai, J., Yang, J., Lan, L., Luo, M., Huang, T., Liu, Z., Qian, S., An, T., Liu, X., Zhang, B., He, X., Cong, S., Liu, X., Zhang, W., Wang, F., Lu, C., Cai, Z., Lewis, J., Tiedje, J., & Zhang, J. (2021). Artificial intelligence: A powerful paradigm for scientific research. *The Innovation*, 2. <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2021.100179>.
- Sak, J., & Suchodolska, M. (2021). Artificial Intelligence in Nutrients Science Research: A Review. *Nutrients*, 13. <https://doi.org/10.3390/nu13020322>.
- Salehi, H., & Burgueño, R. (2018). Emerging artificial intelligence methods in structural engineering. *Engineering Structures*. <https://doi.org/10.1016/J.ENGSTRUCT.2018.05.084>.
- Piccinotti, D., Macdonald, K., Gregory, S., Youngs, I., & Zheludev, N. (2020). Artificial intelligence for photonics and photonic materials. *Reports on Progress in Physics*, 84. <https://doi.org/10.1088/1361-6633/abb4c7>.
- Almasri, F. (2024). Exploring the Impact of Artificial Intelligence in Teaching and Learning of Science: A Systematic Review of Empirical Research. *Research in Science Education*. <https://doi.org/10.1007/s11165-024-10176-3>.
- Garg, P. (2021). Overview of Artificial Intelligence. *Artificial Intelligence*. <https://doi.org/10.1201/9781003140351-2>.
- Rafael Camacho Carranza y José Víctor Calderón Salinas. Editorial. creatividad y patentes en México, un asunto pendiente. *Revista de Educación Bioquímica (REB)* 44(1):3-9, 2025.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Modificaciones en las histonas: su importancia en la identificación y reparación del daño al DNA

ARTÍCULO DE REVISIÓN

MODIFICACIONES EN LAS HISTONAS: SU IMPORTANCIA EN LA IDENTIFICACIÓN Y REPARACIÓN DEL DAÑO AL DNA

Ana María González-Gutiérrez *(1), Alda Rocío Ortiz-Muñiz (1),
María del Carmen García-Rodríguez (2), Edith Cortés-Barberena (1)

(1) Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Iztapalapa, CDMX, México; (2) Unidad de Investigación en Genética y Toxicología Ambiental, Facultad de Estudios Superiores Zaragoza de la UNAM, campus II, CDMX, México.

*Autor de correspondencia correo E: anamglezg@xanum.uam.mx

RESUMEN

El propósito de esta revisión es presentar información relevante respecto a las principales modificaciones de histonas que intervienen en la detección y reparación del material genético dañado (conocida como respuesta ante el daño al DNA, (DDR)). La integridad genómica es vital para el bienestar celular. Las células han desarrollado sistemas de revisión y mantenimiento para garantizar la protección adecuada de la información genética. El genoma nuclear se organiza en un complejo de histonas y ácido desoxirribonucleico (DNA) llamado nucleosoma; la adaptabilidad de esta estructura permite el acceso de las proteínas necesarias para efectuar procesos biológicos como la transcripción, duplicación, y reparación del DNA. Las proteínas histonas pueden presentar modificaciones químicas que por sí solas o en combinación con otras, proporcionan resultados biológicos específicos; a esto se le conoce como 'código de histonas'. En años recientes, se ha incrementado el estudio de las modificaciones postraduccionales (PTMs) en las proteínas histonas y su conexión con la red de vías DDR.

PALABRAS CLAVE

daño al DNA,
gH2AX,
mecanismos de
reparación,
modificación de
histonas,
respuesta al daño
del DNA,
expresión génica

ABSTRACT

The purpose of this review is to present relevant information regarding the main histone modifications that intervene in the detection and repair of damaged genetic material (known as DNA damage response, (DDR)). Genomic integrity is vital for cellular well-being. Cells have developed review and maintenance systems to ensure adequate protection of genetic information. The nuclear genome is organized into a complex of histones and deoxyribonucleic acid (DNA) called nucleosome; the adaptability of this structure allows access to the proteins necessary to carry out biological processes such as transcription, duplication, and DNA repair. Histone proteins can present chemical modifications that, alone or in combination with others, provide specific biological results; this is known as the 'histone code'. In recent years, the study of post-translational modifications (PTMs) in histone proteins and their connection with the network of pathways DDR has increased.

KEYWORDS

DNA damage,
gH2AX,
repair
mechanisms,
histone
modification,
DNA-damage
response,
gene expression

Introducción

La información genética puede verse afectada por una gran cantidad de agentes genotóxicos, tanto exógenos como endógenos. Algunos ejemplos de estos agentes son la luz ultravioleta (UV), la radiación ionizante (IR), algunos productos químicos y subproductos del metabolismo celular, como las especies reactivas de oxígeno (ERO) y radicales libres. Independiente a su origen, la respuesta ante el daño al material genético (DDR por sus siglas en inglés) es decisiva para la vida de la célula, y del organismo, ejerciendo una función crítica de protección ya que es primordial para la duplicación fidedigna del genoma. Los pasos que intervienen en todas las rutas de DDR son constatar la presencia de daño(s) en el DNA, la incorporación de factores de reparación a la zona dañada y su reparación (1). El proceso de DDR está fuertemente controlado tanto por los mecanismos de reparación como por las modificaciones post-traduccionales (PTMs) reversibles, que son funcionalmente responsables de la estabilidad, localización, y actividad de las proteínas, sin necesidad de cambios en la síntesis de novo (2,3).

Dependiendo de la fase del ciclo celular y el tipo específico de lesión, la cascada de señalización de respuesta/reparación al daño del DNA (DDR/R), inicia con el fin de coordinar el reconocimiento de la anomalía y establecer el proceso de reparación conveniente (1). Las histonas y sus variaciones dadas por las PTMs son el centro de múltiples vías de señalización, por lo que resulta importante continuar con una sección enfocada en ellas.

Modificación de histonas

El genoma nuclear es la asociación del ácido desoxirribonucleico (DNA) con proteínas globulares denominadas histonas. A la unidad estructural básica de repetición se le conoce como nucleosoma, inicialmente nombrado "cuerpo v" (4), y consta de un par de las histonas H2A, H2B, H3 y H4, llamadas canónicas o centrales. Estas histonas forman un octámero en el que el DNA se enrolla alrededor de 1.7 veces, lo que equivale a 147 pb. Por su parte, la histona H1 estabiliza la estructura de la cromatina, uniéndose al nucleosoma y al DNA espaciador (5).

La estabilidad del nucleosoma está determinada por interacciones no covalentes, como puentes de hidrógeno, enlaces electrostáticos e interacciones hidrofóbicas. Procesos como la transcripción, duplicación, y reparación dependen de su estabilidad. Se ha propuesto que el ensamble del octámero de histonas inicia con la unión de 2 copias de las histonas H3 y H4 al DNA, formando un tetrasoma; posteriormente se unen los dos dímeros de H2A y H2B (6).

Las histonas resultan tan importantes para la integridad del genoma, que su agotamiento programado regula procesos como la senescencia, el envejecimiento, la reparación, y la transcripción del DNA. A su vez, el agotamiento no programado de las histonas resulta en aberraciones mitóticas (aneuploidía y husos multipolares) (7).

Además de las histonas centrales, existen histonas variantes (también llamadas de reemplazo) que presentan estructuras y funciones particulares, y comparten homología en la secuencia de aminoácidos

con sus histonas canónicas (4,8). Las alteraciones estructura-función en el arreglo del nucleosoma, por medio de la presencia de formas variantes de histonas y su extensa variedad de PTMs, establecen un nivel adicional para la regulación de la expresión y reparación del DNA (9).

La combinación de estas modificaciones dinámicas genera el llamado 'código de histonas', que tiene un papel sobresaliente en la expresión génica, así como en la duplicación, recombinación, y reparación del DNA (10,11). Una vez concluida la traducción de proteínas, las modificaciones post-traduccionales entran en acción a través de la suma de péptidos, grupos funcionales u otras moléculas complejas. Con ello, se incrementa y genera variación en la estructura, función, capacidad, localización, y facultades de las proteínas, así como su actividad e interacción con otras proteínas, de acuerdo con los requerimientos celulares (12,13). A continuación, se mencionan primero las histonas y sus variantes, para proseguir con sus modificaciones relacionadas con la reparación del DNA.

Histonas y sus variantes

Histona H1. Estructuralmente, cuenta con un dominio amino (N) terminal de 20 a 35 residuos, seguido por un dominio globular central, con aproximadamente 80 residuos; el dominio carboxilo (C) terminal es el más largo, con aproximadamente 100 residuos. En los mamíferos, esta histona presenta siete subtipos somáticos (H1.0-H1.5 y H1.10), tres subtipos de la línea germinal masculina (H1.6, H1.7, y H1.9) y un subtipo específico de ovocitos (H1.8); particularmente los subtipos H1.2 y H1.4 se expresan en todos los tipos celulares. Los dominios ubicados en los extremos N y C son diferentes en longitud, secuencia de aminoácidos y, por lo tanto, en PTMs; por su parte, el dominio central está altamente conservado en todos los subtipos. La permanencia de los subtipos de la histona H1 varía, y puede ser modulada por las PTMs (14).

Inicialmente, la histona H1 y sus variantes fueron consideradas represoras generales de la transcripción; ahora se sabe que participan en la regulación de genes específicos (15).

La acetilación y la fosforilación son dos PTMs que afectan directamente la química de la histona H1, al reducir su carga neta positiva. Como resultado, la interacción de esta histona con el DNA se debilita, lo que le permite modular la compactación de la cromatina (14). Específicamente, la fosforilación de H1 se relaciona con la regulación del ciclo celular. Este proceso se lleva a cabo por las cinasas dependientes de ciclinas (CDKs), predominantemente responsables de fosforilar a la histona H1 en el ex-

Histona canónica	Variante	Otros nombres	Observaciones
H2A	H2AX		De levaduras a mamíferos.
	H2AZ		De levaduras a mamíferos.
	macroH2A		Vertebrados e invertebrados.
	H2AJ H2ABbd	H2A.B	Mamíferos.
	H2AV		Algunos dípteros.
	H2AM		Plantas no vasculares (briofitas).
	H2AW		Plantas vasculares.
H2B	H2B.1	TH2B o TSH2B	Testículo y ovocitos; importante en espermatogénesis y cigotos posteriores a la fecundación.
	H2B.2		Neuronas de corteza cerebral en ratas.
	H2B.A	H2B.1A	Islotes pancreáticos.
	H2B.J		Posible control de infecciones virales.
	H2B.W	H2BFWT	Esperma.
	SubH2B	H2B.L	Subacrosoma del esperma.
	H2B.E		Neuronas olfativas de roedores; importante en la transcripción neuronal.
	H2B.K H2B.N		Ovocitos y cigotos tempranos.
	H2B.M	H2B.W.2	Mamíferos.
	H2B.S		Semillas.
	H2B.O		Testículos y ovarios de ornitorrinco.
	H2B.B H2B.F H2B.Q		Sin información respecto a su función en ningún tipo celular.

Tabla 1. Variantes de la histona H2A (16,20) y H2B (21-23).

tremo C-terminal en las secuencias consenso serina (Ser)/treonina (Thr)-prolina (Pro)-X-lisina (Lys)/arginina (Arg) → (Ser/Thr)-Pro-X-(Lys/Arg). Los residuos Ser se fosforilan primordialmente en la interfase y la mitosis; por su parte, Thr se fosforila principalmente en la mitosis. Cabe indicar que únicamente se fosforila el extremo C-terminal de la histona H1 en la mitosis, y en la interfase pueden fosforilarse ambos: C- y N-terminal, dependiendo de la variante de esta histona (15).

Histona H2A. Las histonas H2A canónicas presentan variabilidad en el aminoácido 51 y los seis aminoácidos situados en el extremo C. Este extremo se ubica en el sitio de entrada y salida del DNA, por lo cual resulta importante para unirse a la histona H1, al DNA, y otros factores, así como para modificar la dinámica funcional de los nucleosomas (16). Además, los residuos ácidos de las histonas H2A son sumamente importantes para la formación de parches ácidos, los que permiten la interacción entre los nucleosomas, y de éstos con proteínas nucleares (17).

La localización de la histona H2A en el nucleosoma favorece su gran capacidad para desarrollar las variantes presentes en la mayoría de los seres vivos (Tabla 1) (16).

Histona H2B. La información que se tiene hasta el momento respecto a la histona H2B es que participa como un importante sitio de unión para factores de reparación; sin embargo, falta realizar más investigación que permita contribuir al mejor entendimiento del proceso (18). Hasta la fecha, han sido identificadas 15 variantes H2B (Tabla 1), las cuales presentan en el extremo N-terminal zonas ricas en Lys, concentrando la mayor parte de la diversidad de secuencias presentes en las variantes H2B. Sin embargo, éstas son las variantes menos estudiadas (18,19).

Histona H3. La familia de histonas H3 presenta entre sus miembros altos porcentajes de similitud (hasta un 99%); diferenciándose por 4 o 5 residuos (24). H3.1 y H3.2 en humanos y ratones son los subtipos canónicos (25). Debido a la presencia de mutaciones en cánceres pediátricos en los genes que codifican a la histona H3, sus variantes (Tabla 2) también son llamadas “oncohistonas” (26). Éstas son de las histonas más estudiadas, por lo que se ha identificado un número importante de PTMs que sirven para modular la estructura de la cro-matina, y la respuesta ante el daño al DNA, entre otras funciones (18).

Histona H4. Las variantes de la histona H4 son poco frecuentes; sin embargo, se ha identificado la H4.G en humanos (Tabla 2) (27). La histona H4

puede cambiar la dinámica de otras variantes de histonas, y de esta manera repercutir en el proceso de reparación del DNA (28).

Histona canónica	Variante	Otros nombres	Observaciones
H3	H3.1*		Mamíferos y plantas.
	H3.2*		Mamíferos.
	H3.3		De levaduras a humanos.
	H3.4 H3.5	H3.t	Testículo, exclusivo de primates.
	H3.6 H3.7 H3.8		Tejido humano.
	H3.X H3.Y	H3.Y2 H3.Y1	Subpoblaciones neuronales en primates.
	CEN-H3	CENP-A	Específica del centrómero.
H4	H4.G	H4.7	Nucléolos en humano

Tabla 2. Variantes de la histona H3 (23,25,29) y H4 (25). *Canónica en ratón y humano.

Modificaciones post-traduccionales relacionadas con la reparación del DNA

Fosforilación. Entre las PTMs, la fosforilación es la principal en células eucariotas. Se estima que más del 70% de todas las proteínas celulares están reguladas por esta modificación debido a que es un proceso dinámico que regula muchos procesos celulares como la diferenciación, el crecimiento, la migración, y el ciclo celular (30,31). Esta modificación covalente reversible está relacionada con la señalización de la apoptosis y la reparación del daño al DNA; el grado de fosforilación está dado por proteínas cinasas (PKs, que catalizan la transferencia del grupo fosfato), y fosfatasa (PPs, que eliminan el grupo de la fosfoproteína por hidrólisis).

En el transcurso del ciclo celular, los niveles de fosforilación en las variantes de histonas cambian, iniciando en la fase G1 tardía, para aumentar durante las fases S/G2; alcanzando su nivel máximo en G2 y mitosis tardías. A partir de entonces, los niveles de fosforilación disminuyen abruptamente (14, 32). La fosforilación de proteínas histonas se ha identificado en residuos de Ser, Thr y tirosina (Tyr), debido a que son más estables (30,33,34). En la tabla 3, se indica la fosforilación de histonas relacionadas con el daño al DNA identificadas hasta el momento.

FOSFORILACIÓN	
Histona	Función
H1	Thr 34, Thr 46 y Thr 53: En <i>T. thermophila</i> participa indicando el nivel de daño en el DNA al regular la descondensación de la cromatina; podría contribuir en la reparación del daño colaborando en la unión del DNA (NHEJ) (15).
H1.2	Thr 45: Realizada por DNA-PK, importante para el reclutamiento de factores de remodelación y transcripción de la cromatina necesarios para que p53 responda ante el daño del DNA (35).
H2AX	Thr 101: Parece estar involucrada en la resistencia celular a la IR, por medio de un mecanismo por el momento desconocido (36). Ser 139: Realizada por ATM, activándola y transformándola en gH2AX (o γH2AX) para el reconocimiento de DSBs (28). Ser 139: Fosforilada por la cinasa VRK1, puede actuar por sí sola o en conjunto con ATM como resultado de la inducción del daño por IR (37). Tyr 142: Inhibe el reclutamiento de los factores asociados a la reparación del daño al DNA y promueve la respuesta apoptótica ante el estrés genotóxico (38).
H2B	Ser 14: Fosforilada por la cinasa hMst1 en los sitios de DSBs y es dependiente de gH2AX. Se ha asociado con apoptosis, así como la compactación y estabilización de la cromatina (39,40).
H3	Ser 10, Ser 28 y Ser 31: Los niveles globales de estas modificaciones disminuyen con la inducción de daño al DNA (41). Thr 11: Desfosforilación en las regiones promotoras de los genes que están reprimidos en el daño al DNA (42). Thr 45: Actúan cinasas particulares: DYRK1A antes de la activación transcripcional, Cdc7 en la replicación del DNA, PKC-δ en apoptosis y AKT en respuesta al daño del DNA (42). Tyr 99: Crítica para la ubiquitinación y posterior degradación por el proteasoma del exceso de esta misma histona, importante pues una cantidad excesiva de histonas sensibiliza a las células ante los agentes genotóxicos y aumenta la probabilidad de pérdida de cromosomas (43).
H4	Tyr 51: Fosforilada por el receptor de la cinasa de tirosina TIE2, relacionado con la respuesta celular ante DSBs, por NHEJ (44). Thr 80: Realizada por la cinasa Cla4, importante para la supervivencia celular ante el daño al DNA; la falta de esta modificación genera la detención constante del ciclo celular (45).
METILACIÓN	
Histona	Función
H3	Lys 4 (H3Lys4me1): Presente en potenciadores, encargados de activar o desactivar genes (50). (H3Lys4me2), dimetilación: ocurre en genes activos e inactivos. (H3Lys4me3), trimetilación: únicamente en genes activos (51). Lys 4 (H3Lys4me3): ING1 requiere unirse a esta modificación para estimular la reparación del daño al DNA o en caso de que el daño no pueda ser reparado, promover la apoptosis (52,53). Lys 9 (H3Lys9me3): Dada por la metiltransferasa SUV39H1, se ha relacionado con cambios en la regulación de la heterocromatina. El agotamiento de SUV39H1 permite que se restaure la capacidad de reparar el DNA (51). Lys 9 (H3Lys9me3) y Lys 27 (H3Lys27me3): Marcas de silenciamiento de genes (50). Lys 36 (H3Lys36me2): Identificado como una marca de daño al DNA y el posterior reclutamiento de proteínas para NHEJ (54). Lys 36 (H3Lys36me3): Participa en los grupos de genes transcritos (50). Lys 79: Realizada por Dot1, necesaria para que se lleve a cabo la señalización del daño al DNA por la cinasa Rad53 en levadura (55).
H4	Arg 3 (H4Arg3me2s): Dimetilación simétrica, importante para el reconocimiento y reparación del daño oxidante al DNA (56). Lys 20 (H4Lys20me1): Importante para la respuesta celular ante el daño al DNA por DSBs (57). Lys 20 (H4Lys20me2): Reconocida por Crb2 (homólogo de 53BP1), se ha sugerido que esta modificación dirige a las proteínas reparadoras del DNA ante DSBs en levadura (58).

Tabla 3. Fosforilación y metilación en histonas relacionadas con el daño al DNA por residuo de aminoácido. ATM: Ataxia telangiectasia mutada; DNA-PK: Proteína cinasa dependiente del DNA; DSBs: Rupturas de doble cadena; ING1: Inhibidor de crecimiento 1; IR: Radiación ionizante; NHEJ: Unión de extremos no homólogos.

Metilación. La metilación en las histonas es una modificación química covalente que participa en numerosos procesos celulares, como la diferenciación celular, la transcripción, la reparación del DNA, empalme de RNA mensajero (mRNA) y la transducción de señales. Hasta ahora, se han identificado tres familias de metiltransferasas de histonas (HMTs, que se encargan de transferir el grupo metilo). La primera corresponde a proteínas similares a DOT1 (disruptor de silenciamiento telomérico 1); la segunda es sobre proteínas que contienen dominio SET, ambas son para Lys. La tercera son miembros de la familia de proteínas N-metiltransferasas de Arg (46). En cuanto a las desmetilasas de histonas (HDMs), se conocen dos tipos: las aminas oxidasas y las que presentan el dominio JmjC (Jumonji carboxilo) que contienen dioxigenasas dependientes de hierro para catalizar el proceso (46,47).

Los residuos Lys y Arg son los principales sitios de metilación en las histonas (48); particularmente la mono- (me1), di- (me2) o trimetilación (me3) de la Lys. Ésta última parece estar relacionada con la activación o represión transcripcional, dependiendo del residuo específico y el grado de esta modificación. Por su parte, los estados de metilación de la Arg son me1 y me2 (46,49). En la tabla 3 se indica la metilación de histonas relacionadas con el daño al DNA por residuo.

Acetilación. La acetilación de histonas influye en la transcripción de genes, la estructura de la cromatina, la reparación del DNA, la diferenciación celular, el metabolismo y la apoptosis; lo anterior, como resultado de la actividad de acetiltransferasas de histona (HATs) y desacetilasas de histonas (HDACs). Los dos grupos de HATs se clasifican según su localización celular. El tipo A es nuclear y puede acetilar histonas nucleosomales y otras proteínas asociadas a la cromatina. El tipo B es citoplásmica y tiene la capacidad de acetilar histonas recién sintetizadas. Hasta el momento, se han descubierto 18 HDACs en los eucariotas superiores; se dividen en cuatro clases (I, II (a y b), III y IV); cada clase presenta localización subcelular, especificidad de sustrato, y actividad enzimática distinta (59).

Es necesario abrir la cromatina para que los factores de reparación puedan acceder al lugar del daño en el DNA. En este contexto, se ha considerado que la acetilación de histonas es esencial para llevar a cabo la desestabilización del nucleosoma (40). Esto puede deberse a que la acetilación neutraliza la carga positiva de las histonas, lo que reduce la unión histona-DNA y la relajación de la cromatina, permitiendo el libre acceso de los factores necesarios en la DDR/R (60). En la tabla 4 se indica la acetilación

de histonas relacionadas con el daño al DNA identificadas hasta el momento.

Ubiquitinación. La ubiquitinación es la modificación covalente que resulta por la adición de la ubiquitina (Ub), proteína que cuenta con 76 aminoácidos. Media funciones como la progresión del ciclo celular, la regulación transcripcional, la apoptosis, la respuesta inmunológica, y la reparación del daño al DNA (61).

Las proteínas blanco pueden ser modificadas por una sola molécula de Ub (monoubiquitinación) o varias (multiubiquitinación) unidas a un residuo de Lys, o por medio de la unión de varias moléculas de Ub a través del mismo residuo de Lys en la proteína (poliubiquitinación). Los posibles arreglos con Ub incluyen cadenas homotípicas (un tipo de enlace) o heterotípicas con o sin ramificaciones; cabe aclarar que el código de ubiquitina se sigue actualizando (62). En este proceso intervienen tres enzimas: E1, activadora; E2, de conjugación; y E3, de ligación. Las desubiquitininas (DUBs), se encargan del proceso contrario, clasificándose en siete familias de acuerdo con su dominio proteasa (63). En la tabla 4 se indica la ubiquitinación de histonas relacionadas con el daño al DNA por residuo.

ADP-ribosilación. Esta PTM se encuentra en procesos celulares como la traducción, la señalización celular, y la reparación del DNA. Consiste en la adición, posterior a la traducción, de uno o más grupos de ADP-ribosa (mono- y poliADP-ribosilación, respectivamente) a la proteína blanco por medio de ADP-ribosiltransferasas (ARTs) y una subclase de sirtuinas. Por otro lado, se cuenta con la participación de las ADP-ribosilhidrolasas (ARHs) para revertir la unión de ADP-ribosa. Hasta el momento se han ubicado las isoformas de poli(ADP-ribosa) glicohidrolasa (PARGs) y los macrodominios (70). Esta modificación en las histonas se realiza principalmente en los aminoácidos Lys, Arg y ácido glutámico (Glu) (71). En la tabla 4, se indica la ADP-ribosilación de histonas relacionadas con el daño al DNA identificadas hasta el momento.

Existen otros nuevos tipos de marcas de histona como propionilación, butirilación, malonilación, entre otras (72). Hemos mencionado las principales PTMs en las histonas relacionadas con la reparación del DNA identificadas hasta el momento.

Conclusión

En las rutas de señalización que reconocen el daño al material genético descritas hasta el momento intervienen modificaciones postraduccionales en las proteínas que se encargan de orquestar, reclutar y

ACETILACIÓN	
Histona	Función
H1	Lys 84: Descondensación y condensación de la cromatina, importante para el proceso de reparación del daño (35). Lys 85: Regulador clave de la estabilidad del genoma durante la DDR/R (60).
H1.4	Lys 34: Provoca el aumento en el intercambio dinámico de esta histona, así como el reclutamiento de la maquinaria de transcripción, generando la activación transcripcional (14).
H2A	Lys15: Se induce en todo el núcleo en respuesta al daño del DNA por DSBs (57).
H2AX	Lys 36: Necesaria para que las células expuestas a IR sobrevivan (73).
H2AZ	Activación de genes (28).
H2B	Lys 20: En lugar de monoubiquitinación, resultado de DSBs (74).
H3	Lys 9 y Lys 27: Promotores activos y potenciadores (50). Lys 14: Necesaria para la relajación de cromatina en condiciones basales y después del daño al DNA (37). Lys 18: Se asocia a sitios activos (50). Lys 56: Indica al punto de control de daño que la reparación del DNA está completa; participa en el ensamblaje (durante la replicación) y desensamblaje (en la transcripción) del nucleosoma (75,76).
H4	Lys 5, 8, 12 y 16: Indispensables para la relajación de la cromatina en condiciones basales y después del daño al DNA (37). Lys 5, 8, 12 y 16: Relacionadas con la correcta reparación de DSBs en levadura (54).
UBIQUITINACIÓN	
Histona	Función
H1	Lys 63: Poliubiquitinación, efectuada por la ubiquitina ligasa RNF8 y la enzima conjugadora de ubiquitina Ubc13, importante en señalización del proceso de reparación de DSBs generadas por microláser e IR (64).
H2A	Lys 15: Realizada por RNF168 para integrar cadenas de ubiquitina en la Lys 63 como respuesta a DSBs; procesos dependientes de RNF8 (65). Lys 27: Poliubiquitinación, realizada por RNF168, importante en el reclutamiento de factores de reparación para DSBs (66,67). Lys 63: Poliubiquitinación, importante para el reclutamiento de factores involucrados en HR y proporciona una plataforma para la nucleación de diversos procesos de señalización (66,68). Lys 119: Realizada por PRC1, importante para el silenciamiento transcripcional a nivel local (en el sitio del daño) y global en respuesta al daño del DNA (65).
H2AX	Lys 27: Poliubiquitinación, realizada por RNF168, importante en el reclutamiento de factores de reparación para DSBs (66,67). Lys 63: Poliubiquitinación, importante para el reclutamiento de factores involucrados en HR y proporciona una plataforma para la nucleación de diversos procesos de señalización (66,68).
H2B	Lys 120: Realizada por el complejo RNF20/RNF40, importante para el reclutamiento de factores de reparación que dependen de ATM, y esencial para una reparación correcta de DSBs por medio de HR o NHEJ (28,65). Lys 123: Realizada por el complejo Rad6/Bre1 para la activación del punto de control G1/S del ciclo celular en levadura (52,55). También se ha relacionado con silenciamiento génico y activación transcripcional (69).
ADP-RIBOSILACIÓN	
Histona	Función
H1.2	Ser 187: PoliADP-ribosilación, realizada por PARP1. Genera su disociación de la cromatina y su degradación vía proteasoma; lo anterior, promueve que el complejo MRN reclute a ATM que fosforila a gH2AX (35).

Tabla 4. Acetilación, ubiquitinación y ADP-ribosilación en histonas relacionadas con el daño al DNA por residuo de aminoácido. HR: Recombinación homóloga; DDR/R: Respuesta/reparación al daño del DNA; DSBs: Rupturas de doble cadena; IR: Radiación ionizante; NHEJ: Unión de extremos no homólogos.

desarrollar (mediante su actividad enzimática) la cascada de señalización respectiva. Esto se hace, con la finalidad de reparar la lesión con una pérdida mínima o nula de información genética.

La necesidad de explicar el funcionamiento interconectado de estas vías ha requerido un arduo trabajo a nivel mundial. Actualmente no se conoce la cantidad precisa de factores involucrados en cada

la cantidad precisa de factores involucrados en cada vía de reparación. Por lo tanto, es probable que existan infinidad de proteínas adicionales por descubrir para tener un mayor conocimiento al respecto. Es crucial resaltar que la regulación coordinada de estas rutas es fundamental para producir respuestas celulares adecuadas que conduzcan al desarrollo óptimo del organismo. 

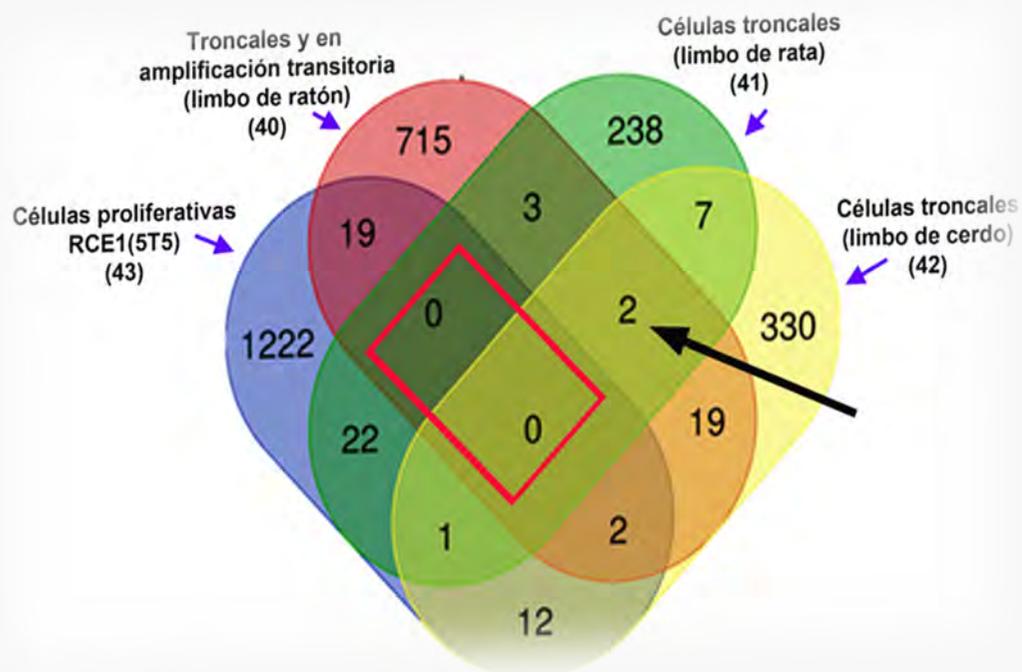
Referencias

1. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2017; 58(5):235-63.
2. Brown JS, Jackson SP. Ubiquitylation, neddylation and the DNA damage response. *Open Biol.* 2015; 5(4):1-21.
3. Liu Y, Li Y, Lu X. Regulators in the DNA damage response. *Arch Biochem Biophys.* 2016; 594:18-25.
4. Koyama M, Kurumizaka H. Structural diversity of the nucleosome. *J Biochem (Tokyo).* 2018; 163(2):85-95.
5. Corujo D, Buschbeck M. Post-translational modifications of H2A histone variants and their role in cancer. *Cancers.* 2018; 10(3):1-25.
6. Vlijm R, Lee M, Jan L, Lusser A, Dekker C, Dekker NH. Nucleosome Assembly Dynamics Involve Spontaneous Fluctuations in the Handedness of Tetrasomes. *Cell.* 2015; 10(2):216-25.
7. Prado F, Jimeno-González S, Reyes JC. Histone availability as a strategy to control gene expression. *RNA Biol.* 2016; 14(3):281-6.
8. Cheema MS, Ausió J. The structural determinants behind the epigenetic role of histone variants. *Genes.* 2015; 6(3):685-713.
9. Govaert E, Van Steendam K, Scheerlinck E, Vossaert L, Meert P, Stella M, *et al.* Extracting histones for the specific purpose of label-free MS. *Proteomics.* 2016; 16(23):2937-44.
10. Jenuwein T, Allis CD. Translating the histone code. *Science.* 2001; 293(5532):1074-80.
11. Sneppen K, Dodd IB. A simple histone code opens many paths to epigenetics. *PLoS Comput Biol.* 2012; 8(8):1-10.
12. Oweis W, Padala P, Hassouna F, Cohen-Kfir E, Gibbs DR, Todd EA, *et al.* Trans-binding mechanism of ubiquitin-like protein activation revealed by a UBA5-UFM1 complex. *Cell Rep.* 2016; 16(12):3113-20.
13. Wei Y, Xu X. UFMylation: A unique & fashionable modification for life. *GPB.* 2016; 14(3):140-6.
14. Roque A, Ponte I, Suau P. Post-translational modifications of the intrinsically disordered terminal domains of histone H1: effects on secondary structure and chromatin dynamics. *Chromosoma.* 2017; 126(1):83-91.
15. Izzo A, Schneider R. The role of linker histone H1 modifications in the regulation of gene expression and chromatin dynamics. *Biochim Biophys Acta BBA-Genet Regul Mech.* 2016; 1859(3):486-95.
16. Bönisch C, Hake SB. Histone H2A variants in nucleosomes and chromatin: more or less stable? *Nucleic Acids Res.* 2012; 40(21):10719-41.
17. Shaytán AK, Landsman D, Panchenko AR. Nucleosome adaptability conferred by sequence and structural variations in histone H2A-H2B dimers. *Curr Opin Struct Biol.* 2015; 32:48-57.
18. Phillips EON, Gunjan A. Histone variants: The unsung guardians of the genome. *DNA Repair.* 2022; 112:1-41.
19. Dhahri H, Saintilnord WN, Chandler D, Fondufe-Mittendorf YN. Beyond the Usual Suspects: Examining the Role of Understudied Histone Variants in Breast Cancer. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(12):1-24.
20. Osakabe A, Molaro A. Histone renegades: Unusual H2A histone variants in plants and animals. *Semin Cell Dev Biol.* 2023; 15(135):35-42.
21. Jiang D, Borg M, Lorković ZJ, Montgomery SA, Osakabe A, Yelagandula R, *et al.* The evolution

- and functional divergence of the histone H2B family in plants. *PLoS Genet.* 2020; 16(7):1-22.
- 22.** Raman P, Rominger MC, Young JM, Molaro A, Tsukiyama T, Malik HS. Novel Classes and Evolutionary Turnover of Histone H2B Variants in the Mammalian Germline. *Mol Biol Evol.* 2022; 39(2):1-19.
- 23.** Lai PM, Gong X, Chan KM. Roles of histone H2B, H3 and H4 variants in cancer development and prognosis. *Int J Mol Sci.* 2024; 25(17):1-33.
- 24.** Delaney K, Weiss N, Almouzni G. The cell-cycle choreography of H3 variants shapes the genome. *Mol Cell.* 2023; 83(21):3773-86.
- 25.** Trovato M, Patil V, Gehre M, Noh KM. Histone Variant H3.3 Mutations in Defining the Chromatin Function in Mammals. *Cells.* 2020; 9(12):1-22.
- 26.** Ray-Gallet D, Almouzni G. H3–H4 histone chaperones and cancer. *Curr Opin Genet Dev.* 2022; 73:1-8.
- 27.** Talbert PB, Henikoff S. Histone variants at a glance. *J Cell Sci.* 2021; 134(6):1-10.
- 28.** Chen D, Jin C. Histone variants in environmental-stress-induced DNA damage repair. *Mutat Res Mutat Res.* 2019; 780:55-60.
- 29.** Ghiraldini FG, Filipescu, Dan, Bernstein, Emily. Solid tumours hijack the histone variant network. *Nat Rev Cancer.* 2021; 21(4):257-75.
- 30.** Rossetto D, Avvakumov N, Côté J. Histone phosphorylation A chromatin modification involved in diverse nuclear events. *Epigenetics.* 2012; 7(10):1098-108.
- 31.** Song J, Wang H, Wang J, Leier A, Marquez-Lago T, Yang B, *et al.* PhosphoPredict: A bioinformatics tool for prediction of human kinase-specific phosphorylation substrates and sites by integrating heterogeneous feature selection. *Sci Rep.* 2017; 7(6862):1-19.
- 32.** Talasz H, Helliger W, Puschendorf B, Lindner H. In Vivo Phosphorylation of Histone H1 Variants during the Cell Cycle. *Biochemistry.* 1996; 35(6):1761-7.
- 33.** Hunt CR, Ramnarain D, Horikoshi N, Iyengar P, Pandita RK, Shay JW, *et al.* Histone Modifications and DNA Double-Strand Break Repair after Exposure to Ionizing Radiations. *Radiat Res.* 2013; 179(4):383-92.
- 34.** Lai SJ, Tu IF, Wu WL, Yang JT, Luk LYP, Lai MC, *et al.* Site-specific His/Asp phospho-proteomic analysis of prokaryotes reveals putative targets for drug resistance. *BMC Microbiol.* 2017; 17(123):1-10.
- 35.** Andrés M, García-Gomis D, Ponte I, Suau P, Roque A. Histone H1 Post-Translational Modifications: Update and Future Perspectives. *Int J Mol Sci.* 2020; 21(16):1-23.
- 36.** Xie A, Odate S, Chandramouly G, Scully R. H2AX post-translational modifications in the ionizing radiation response and homologous recombination. *Cell Cycle.* 2010; 9(17):3602-10.
- 37.** Salzano M, Sanz-García M, Monsalve DM, Moura DS, Lazo PA. VPK1 chromatin kinase phosphorylates H2AX and is required for foci formation induced by DNA damage. *Epigenetics.* 2015; 10(5):373-83.
- 38.** Cook PJ, Ju BG, Telese F, Wang X, Glass CK, Rosenfeld MG. Tyrosine dephosphorylation of H2AX modulates apoptosis and survival decisions. *Nature.* 2009; 458(7238):591-6.
- 39.** Fernández-Capetillo O, Allis CD, Nussenzweig A. Phosphorylation of histone H2B at DNA double-strand breaks. *J Exp Med.* 2004; 199(12):1671-7.
- 40.** Rossetto D, Truman AW, Kron SJ, Côté J. Epigenetic modifications in double strand break DNA damage signaling and repair. *Clin Cancer Res.* 2010; 16(18):4543-52.
- 41.** Tjeertes JV, Miller KM, Jackson SP. Screen for DNA-damage-responsive histone modifications identifies H3K9Ac and H3K56Ac in human cells. *EMBO J.* 2009; 28(13):1878-89.
- 42.** Lee JH, Kang BH, Jang H, Kim TW, Choi J, Kwak S, *et al.* AKT phosphorylates H3-threonine 45 to facilitate termination of gene transcription in response to DNA damage. *Nucleic Acids Res.* 2015; 43(9):4505-16.
- 43.** Singh RK, Kabbaj MHM, Paik J, Gunjan A. Histone levels are regulated by phosphorylation and ubiquitylation dependent proteolysis. *Nat Cell Biol.* 2009; 11(8):925-33.
- 44.** Hossain MB, Shifat R, Johnson DG, Bedford MT, Gabrusiewicz KR, Cortes-Santiago N, *et al.* TIE2-mediated tyrosine phosphorylation of H4 regulates DNA damage response by recruiting ABL1. *Sci Adv.* 2016; 2(4):1-11.
- 45.** Millan-Zambrano G, Santos-Rosa H, Puddu F, Robson SC, Jackson SP, Kouzarides T. Phosphorylation of Histone H4T80 triggers DNA damage checkpoint recovery. *Mol Cell.* 2018; 72(4):625-35.

46. Gong F, Miller KM. Histone methylation and the DNA damage response. *Mutat Res.* 2019; 780:37-47.
47. Taylor-Papadimitriou J, Burchell JM. Histone Methylases and Demethylases Regulating Antagonistic Methyl Marks: Changes Occurring in Cancer. *Cells.* 2022; 11(7):1-26.
48. Wu X nan, Shi T tao, He Y hui, Wang F fei, Sang R, Ding J cheng, *et al.* Methylation of transcription factor YY2 regulates its transcriptional activity and cell proliferation. *Cell Discov.* 2017; 3:1-22.
49. Patel DJ. A structural perspective on readout of epigenetic histone and DNA methylation marks. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016; 8(3):1-47.
50. Karagianni P, Tzioufas AG. Epigenetic perspectives on systemic autoimmune disease. *J Autoimmunity.* 2019; 104:1-10.
51. Molina-Serrano D, Kyriakou D, Kirmizis A. Histone modifications as an intersection between diet and longevity. *Front Genet.* 2019; 10(192):1-18.
52. Chen Y, Zhu WG. Biological function and regulation of histone and non-histone lysine methylation in response to DNA damage. *Acta Biochim Biophys Sin.* 2016; 48(7):603-16.
53. Peña PV, Hom RA, Hung T, Lin H, Kuo AJ, Wong RPC, *et al.* Histone H3K4me3 binding is required for the DNA repair and apoptotic activities of ING1 tumor suppressor. *J Mol Biol.* 2008; 380(2):303-12.
54. Williamson EA, Wray JW, Bansal P, Hromas R. Overview for the Histone Codes for DNA Repair. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2012; 110:207-27.
55. Giannattasio M, Lazzaro F, Plevani P, Muzi-Falconi M. The DNA damage checkpoint response requires histone H2B ubiquitination by Rad6-Bre1 and H3 methylation by Dot1. *J Biol Chem.* 2005; 280:9879-86.
56. Ma Z, Wang W, Wang S, Zhao X, Ma Y, Wu C, *et al.* Symmetrical dimethylation of H4R3: A bridge linking DNA damage and repair upon oxidative stress. *Redox Biol.* 2020; 37(101653):1-12.
57. Jacquet K, Fradet-Turcotte A, Avvakumov N, Lambert JP, Roques C, Pandita RK, *et al.* The TIP60 complex regulates bivalent chromatin recognition by 53BP1 through direct H4K20me binding and H2AK15 acetylation. *Mol Cell.* 2016; 62(3):409-21.
58. Botuyan MV, Lee J, Ward IM, Kim JE, Thompson JR, Chen J, *et al.* Structural basis for the methylation state-specific recognition of histone H4-K20 by 53BP1 and Crb2 in DNA repair. *Cell.* 2006; 127(7):1361-73.
59. Shan W, Jiang Y, Yu H, Huang Q, Liu L, Guo X, *et al.* HDAC2 overexpression correlates with aggressive clinicopathological features and DNA-damage response pathway of breast cancer. *Am J Cancer Res.* 2017; 7(5):1213-26.
60. Li Y, Li Z, Dong L, Tang M, Zhang P, Zhang C, *et al.* Histone H1 acetylation at lysine 85 regulates chromatin condensation and genome stability upon DNA damage. *Nucleic Acids Res.* 2018; 46(15):7716-30.
61. Li XM, Zhao ZY, Yu X, Xia QD, Zhou P, Wang SG, *et al.* Exploiting E3 ubiquitin ligases to reeducate the tumor microenvironment for cancer therapy. *Exp Hematol Oncol.* 2023; 12(1):34.
62. Rajsbaum R, García-Sastre A. Unanchored ubiquitin in virus uncoating. *Science.* 2014; 346(6208):427-8.
63. Zhang S, Zhang M, Jing Y, Yin X, Ma P, Zhang Z, *et al.* Deubiquitinase USP13 dictates MCL1 stability and sensitivity to BH3 mimetic inhibitors. 2018; 9(1):1-12.
64. Thorslund T, Ripplinger A, Hoffmann S, Wild T, Uckelmann M, Villumsen B, *et al.* Histone H1 couples initiation and amplification of ubiquitin signalling after DNA damage. *Nature.* 2015; 527(7578):389-93.
65. Uckelmann M, Sixma TK. Histone ubiquitination in the DNA damage response. *DNA Repair.* 2017; 56:92-101.
66. Dantuma NP, van Attikum H. Spatiotemporal regulation of posttranslational modifications in the DNA damage response. *EMBO J.* 2016; 35(1):6-23.
67. Gatti M, Pinato S, Maiolica A, Rocchio F, Prato MG, Aebbersold R, *et al.* RNF168 promotes noncanonical K27 ubiquitination to signal DNA damage. *Cell Rep.* 2015; 10(2):226-38.
68. Smeenk G, van Attikum H. The chromatin response to DNA breaks: Leaving a mark on genome integrity. *Annu Rev Biochem.* 2013; 82:55-80.
69. Wright DE, Wang CY, Kao CF. Flickin' the ubiquitin switch: The role of H2B ubiquitylation in development. *Epigenetics.* 2011; 6(10):1165-75.
70. Palazzo L, Daniels CM, Nettleship JE, Rahman N, McPherson RL, Ong SE, *et al.* ENPP1 processes protein ADP-ribosylation in vitro. *FEBS J.* 2016; 283(18):3371-88.

- 71.** Zha JJ, Tang Y, Wang YL. Role of mono-ADP-ribosylation histone modification (Review). *Exp Ther Med.* 2021; 21(6):1-8.
- 72.** Huang H, Sabari BR, Garcia BA, Allis CD, Zhao Y. SnapShot: Histone modifications. *Cell.* 2014; 159(2):458-458.e1.
- 73.** Jiang X, Xu Y, Price BD. Acetylation of H2AX on lysine 36 plays a key role in the DNA double-strand break repair pathway. *FEBS Lett.* 2010; 584(13):2926-30.
- 74.** Clouaire T, Rocher V, Lashgari A, Arnould C, Aguirrebengoa M, Biernacka A, *et al.* Comprehensive mapping of histone modifications at DNA double-strand breaks deciphers repair pathway chromatin signatures. *Mol Cell.* 2018; 72(2):250-62.
- 75.** Browman GD, Poirier MG. Post-translational modifications of histones that influence nucleosome dynamics. *Chem Rev.* 2014; 115(6):2274-95.
- 76.** Chen CC, Carson JJ, Feser J, Tamburini B, Zabaronick S, Linger J, *et al.* Acetylated lysine 56 on histone H3 drives chromatin assembly after repair, signaling for the completion of repair. *Cell.* 2008; 134(2):231-43.



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Análisis de perfiles transcripcionales: ventajas y dificultades de su ejecución

ARTÍCULO DE REVISIÓN

ANÁLISIS DE PERFILES TRANSCRIPCIONALES: VENTAJAS Y DIFICULTADES EN SU EJECUCIÓN

Federico Castro-Muñozledo* (1)

(1) Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del IPN. Ciudad de México, México.

*Autor de correspondencia correo E: federico.castro@cinvestav.mx

RESUMEN

La transcriptómica es la caracterización y cuantificación del conjunto de todos los transcritos, codificantes y no codificantes, que se expresan en una célula en un momento determinado. Su importancia estriba en que podemos analizar todos los transcritos de manera integral, a la par de que hace posible comparar patrones de expresión entre diferentes poblaciones celulares, estados de desarrollo o respuesta a diferentes tratamientos. En este trabajo se revisan las principales estrategias utilizadas para explorar y comparar perfiles transcripcionales, desde mediados de la década de 1980 hasta la fecha, haciendo hincapié en las técnicas más utilizadas en la actualidad: los microarreglos y la secuenciación de RNA de nueva generación (RNA-Seq). Actualmente, los microarreglos se han empleado con mayor frecuencia debido a su costo menor y a la relativa facilidad para procesar la información; sin embargo, la RNA-Seq tiene una mayor capacidad para identificar genes no caracterizados o de muy baja expresión. Además, con base en nuestra experiencia desarrollada al comparar transcriptomas de células troncales o precursoras de la superficie ocular y de linajes diferenciados de diferentes especies y mediante diferentes metodologías, discutimos las dificultades que puede enfrentar un usuario al realizar una transcriptómica comparativa, lo que podrá dar al lector mejores herramientas para llevarla a cabo.

PALABRAS CLAVE

transcriptomas,
microarreglos,
Secuenciación de Nueva Generación (NGS),
RNA-Seq,
expresión génica diferencial

ABSTRACT

Transcriptomics is the characterization and quantification of all the transcripts, coding and non-coding, expressed in a cell at a given time. Its importance is based on the fact that it enables us to compare the expression patterns between different cell populations, developmental stages, or response to different treatments. This paper reviews the major strategies used to explore and compare transcriptional profiles from the mid-1980s to the present, emphasizing the most commonly used techniques today: microarrays and RNA-Seq. Currently, microarrays have been used with more frequency due to their lower cost and the relative ease of information processing; however, RNA-Seq has a greater ability to identify genes that show very low expression. As a matter of fact, it is considered that both strategies are complementary. Finally, based on our experience when comparing transcriptomes of stem cells or precursors from the ocular surface obtained from different species and through different methodologies, we discuss the difficulties that a user may find when carrying out comparative transcriptomics.

KEYWORDS

transcriptomes,
microarrays,
Next Generation
Sequencing
(NGS),
RNA-Seq,
differential gene
expression

Introducción

La transcriptómica o el análisis de los transcriptomas completos, involucra a un conjunto de tecnologías orientadas a estudiar la suma de todos los transcritos que se expresan en una célula o tejido en un momento determinado. En otras palabras, es el análisis y caracterización de todas las moléculas de RNA, tanto codificantes como no codificantes, contenidas en una población celular o bien en una sola célula.

La idea de identificar a todos los RNAs contenidos en una célula, se basa en la necesidad de conocer y comparar los patrones de expresión entre poblaciones que i) responden a estímulos específicos, ii) se encuentran en diferentes etapas de desarrollo, o bien, iii) sufren alteraciones ante diversos estímulos. En cualquier caso, el propósito final consiste en entender los cambios que conllevan a la expresión de funciones, de fenotipos especializados, o de enfermedades desde una perspectiva global e integrativa.

Aunque los primeros intentos de estudiar transcriptomas completos se hicieron al inicio de los años 90's, los antecedentes directos a este abordaje se encuentran en experimentos de la década previa. En estas estrategias pioneras se buscaba distinguir a los genes que se expresan diferencialmente entre dos o más poblaciones celulares mediante una técnica conocida como hibridación sustractiva. Esta metodología consiste en la construcción de bibliotecas de cDNA a partir de cada una de las poblaciones celulares que se desean comparar, y posteriormente hibridarlas entre sí o contra RNA total aislado de cada una de las poblaciones estudiadas, para eliminar secuencias comunes compartidas (normalmente

aquellas que codifican proteínas constitutivas o de “housekeeping”); y posteriormente, seleccionar positivamente a los mensajeros característicos de cada población. Este abordaje permitió el aislamiento y caracterización de algunos genes de importancia biológica como el factor de transcripción MyoD que dirige el programa de diferenciación del músculo esquelético (1) o de genes que codifican proteínas con actividad antifúngica (2).

Otra metodología que se desarrolló con el mismo propósito fue la hibridación sustractiva-supresiva (SSH por sus siglas en inglés) basada en la reacción de la polimerasa en cadena (PCR) (3). Esta técnica consiste en la hibridación del cDNA aislado de dos poblaciones celulares (un control y una muestra experimental) para eliminar los elementos comunes (hibridación supresiva), y de manera subsecuente, los elementos no eliminados en esta fase son amplificados mediante PCR para finalmente obtener los cDNA que se expresan de manera diferencial en la población experimental (4).

Otro de los intentos para determinar el contenido de genes que se expresan en un organismo consistió en el uso de la secuenciación de bajo rendimiento basada en el método de Sanger para producir “Expressed Sequence Tags” (EST por sus siglas en inglés). Esta estrategia, empleada durante la década de 1990 fue un abordaje eficiente para generar transcritos de 200 a 500 nucleótidos de longitud, complementarios a los diferentes mRNAs representados en una biblioteca de expresión (5). Aunque *per se*, esta metodología no constituye un abordaje de tipo transcriptómico, fue extremadamente útil en la búsqueda e identificación de transcritos y de los genes corres-

pondientes, así como para la determinación de sus secuencias que fueron utilizadas para constituir las primeras bases de datos transcriptómicos.

A pesar de la existencia de estos abordajes, el procedimiento más utilizado en la década de 1990 para comparar perfiles de expresión entre células eucarióticas fue el *Differential Display* también conocido como *Differential display-PCR* (DDPCR) o DDRTPCR (6). En este procedimiento, el mRNA se retro-transcribe para obtener cDNA, que a su vez se amplifica por PCR utilizando un juego de oligonucleótidos “anclados” al extremo de poli-A de los mRNAs (el anclado se logra porque los oligonucleótidos contienen una secuencia corta de desoxitimidinas que hibridan con la secuencia de poli-A del mRNA), y un juego de oligonucleótidos arbitrarios o aleatorios (para la amplificación del cDNA) (6, 7). Posteriormente, los numerosos productos de PCR obtenidos en esta fase se visualizan por electroforesis en gel y pueden identificarse mediante metodologías como el *Southern blot*, para detectar los amplicones que se expresan diferencialmente entre las poblaciones comparadas (6, 7). Entre las proteínas identificadas mediante esta técnica están la proteína ribosomal S19 de humanos que es reconocida como un marcador universal de tejidos que crecen rápidamente (8) o algunos marcadores de enfermedades cardiovasculares (7).

El desarrollo del DDPCR y la SSH fue simultáneo al diseño de otras tecnologías desarrolladas para descubrir genes cuya expresión es diferencial. Entre éstas, se puede mencionar la técnica conocida como SAGE (*Serial Analysis of Gene Expression*), que consiste en el aislamiento de secuencias nucleotídicas cortas (de 9 a 10 pares de bases, llamadas SAGE *tags*) correspondientes a los genes expresados en una población celular. Estas secuencias se concatenan serialmente para secuenciarse en un sólo evento y se comparan con las bases de datos del GenBank o de otros repositorios, lo que facilita el análisis rápido y detallado de miles de transcritos (9).

Estas estrategias condujeron al uso generalizado de los transcriptomas para el análisis global de la expresión genética. No obstante, la aplicación de estas primeras técnicas quedó rápidamente en desuso debido a su poca sensibilidad o a las dificultades asociadas a su ejecución. Como ejemplos de técnicas sujetas a esta problemática se tienen la hibridación sustractiva y el DDPCR. Debido a su baja sensibilidad, la primera se caracterizó por permitir únicamente la identificación de genes cuya expresión es abundante. La segunda tenía el gran inconveniente de generar falsos positivos con alta frecuencia (7).

Microarreglos de DNA

Aun así, gracias al progreso tecnológico la generación de perfiles transcriptomiales evolucionó rápidamente. Uno de los primeros procedimientos que permitió la detección simultánea de miles de genes fue el arreglo bidimensional de colecciones pre-determinadas de fragmentos de DNA unidos a una superficie sólida: los microarreglos o chips de DNA (10). La técnica se basa en el uso de cDNA (arreglos de cDNA) o de oligonucleótidos adheridos a la matriz sólida (arreglos de oligonucleótidos) que funcionan como sondas específicas para hibridar con el mRNA de la población celular o tejido que se analiza y comparar con un tejido o muestra control. La hibridación entre los fragmentos del microarreglo y los ácidos nucleicos contenidos en la muestra se detecta por la excitación de fluoróforos distintos que marcan a cada una de las muestras y al control. En cualquiera de los ensayos, la relación entre la intensidad de excitación entre el fluoróforo del RNA control y el fluoróforo que marca al RNA de la muestra experimental, indica el nivel de expresión del gene (11) (Fig. 1). Esta metodología se usó por primera vez en 1995 para comparar los patrones de expresión entre plantas transgénicas y silvestres del género *Arabidopsis*, utilizando microarreglos compuestos por 45 genes de esta especie (12). Actualmente, los microarreglos permiten detectar de 10,000 a 40,000 genes diferentes, mediante el uso de fragmentos de DNA de 30pb a 2 kb (sondas o “*probes*”) dispuestos de manera ordenada en columnas y filas. Por mucho tiempo, los microarreglos fueron las principales herramientas para el análisis y la comparación de los cambios en la expresión genética ya sea ocasionados por la interacción entre poblaciones celulares, asociados al desarrollo embrionario (13, 14), o bien para estudiar los perfiles transcriptomiales en ecología microbiana (15).

En la actualidad, la tecnología de microarreglos de DNA permite estudiar variantes generadas por *splicing*, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), así como también los patrones de metilación del DNA. Sin embargo, estas nuevas matrices solo están disponibles para unas pocas especies como el ratón, la rata, y el humano (16).

Aunque los microarreglos de DNA pueden emplearse para estudiar la respuesta transcriptomiale a cambios genéticos y ambientales, la tecnología tiene varias limitaciones, entre las que destacan:

- 1) Su falta de linealidad y proporcionalidad cuando las concentraciones utilizadas de mRNA/cDNA son altas, hecho que los convierte en un método fundamentalmente semicuantitativo.

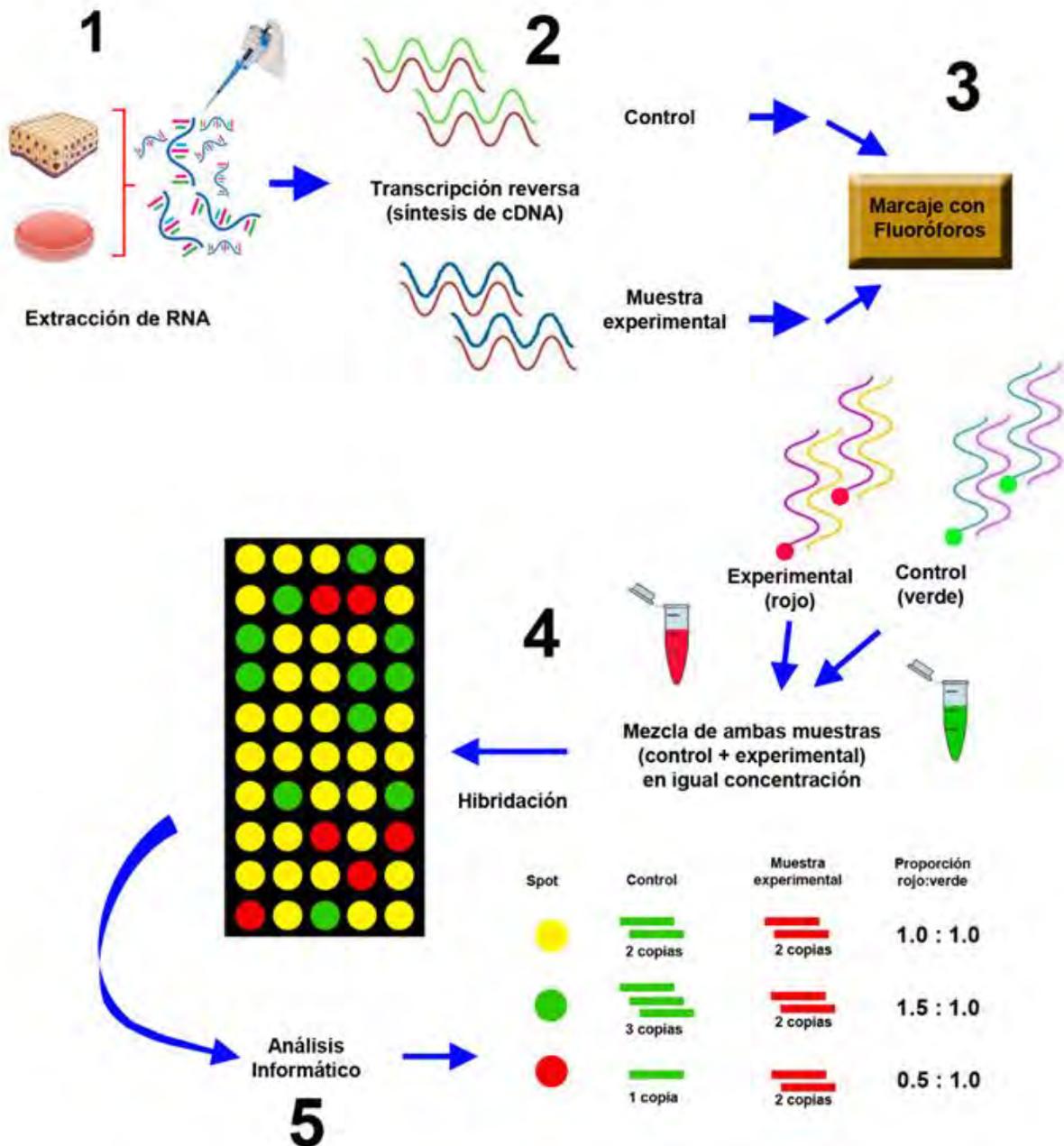


Figura 1. Representación esquemática del análisis de la expresión génica diferencial mediante microarreglos. El análisis del transcriptoma de una población celular o de un tejido requiere **1)** la extracción del RNA, **2)** la transcripción reversa para generar cDNA y su posterior **3)** marcaje con fluoróforos (tanto del control como de la muestra experimental) y **4)** su hibridación contra el microarreglo que contiene secuencias conocidas, para la posterior **5)** cuantificación mediante herramientas bioinformáticas.

2) Puesto que los microarreglos implican la hibridación entre secuencias, la metodología es susceptible de generar falsos positivos y/o negativos.

3) La hibridación inespecífica limita la precisión de las mediciones, particularmente si se desea detectar transcritos con baja abundancia.

4) Debido a su naturaleza específica, el diseño del microarreglo requiere que el genoma del organismo

del que se derivan las muestras a estudiar esté caracterizado o anotado. Si la anotación del genoma es incorrecta o incompleta, los resultados pueden afectarse o malinterpretarse, y por lo mismo no permite la identificación de transcritos cuya secuencia no esté anotada.

5) Considerando que las sondas que componen el microarreglo difieren en sus propiedades de hibrida-

ción, se puede decir que la técnica está limitada a ensayos en los que se examina la expresión de las secuencias para las que el microarreglo se diseñó. En otras palabras, una limitante es la disponibilidad en el chip de sondas para detectar genes conocidos.

6) Los transcriptomas resultantes del análisis no consideran eventos postranscripcionales que conducen a la expresión de variantes.

Métodos de secuenciación masiva de nueva generación

Las estrategias para caracterizar un perfil transcripcional utilizaron a los microarreglos como una de las herramientas esenciales en el estudio de casi cualquier problema biológico, incluyendo la identificación de genes que se expresan diferencialmente durante un proceso de desarrollo, entre tejidos sanos y aquellos con diversas patologías, o asociados con la respuesta a tratamientos farmacológicos, así como para efectuar diagnóstico a nivel clínico (17-20). Esta preferencia se debe a la relación costo-beneficio de su uso, pues considerando su resolución, la cantidad de muestra y el tiempo necesarios para ejecutarlos, y la facilidad del análisis de los resultados, se trata de una metodología asequible para la mayor parte de los laboratorios.

No obstante, las tecnologías de secuenciación de nueva generación (*Next Generation Sequencing*, NGS) se han extendido a casi todas las áreas de investigación debido a su capacidad de análisis masivo y, porque a diferencia de los microarreglos, no necesariamente requieren del conocimiento previo de un genoma de referencia (21). Estas metodologías permiten la secuenciación en poco tiempo de millones de secuencias, de miles de genes, o aún de un genoma completo. En general los procesos de NGS implican una serie de pasos fundamentales necesarios para obtener resultados:

i) una vez aislados los ácidos nucleicos (en el caso de transcriptoma, RNA total), es indispensable eliminar los RNA ribosomales para, posteriormente, fragmentar al RNA en muchos segmentos cortos con una longitud que oscila entre 100 y 300 nucleótidos.

ii) Posteriormente, se genera una biblioteca de cDNA. Para ello, los fragmentos de RNA se convierten en cDNA a los que se les añaden secuencias adaptadoras necesarias para el proceso de secuenciación.

iii) Subsecuentemente, la biblioteca se somete a secuenciación masiva paralela, en cualquiera de las plataformas existentes (Roche 454, Illumina GA, ABI Solid, Ion Torrent, entre otras) (22, 23). Cabe señalar que existen dos diferentes estrategias básicas de secuenciación masiva: secuenciación por

un solo extremo (*Single-read sequencing*, SE) y secuenciación por ambos extremos (*Paired-end sequencing*, PE). La primera es la manera más simple e implica la secuenciación de los fragmentos de DNA por un solo extremo; en la segunda, los fragmentos se secuencian por ambos extremos y debido a ello, tiene la ventaja de generar secuencias alineables de alta calidad (Fig. 2), permite estimar el tamaño del fragmento original y situarlo con mayor precisión en el genoma mejorando así la cobertura de las zonas de interés. Asimismo, resulta útil para la detección de eventos estructurales.

iv) Posteriormente, se evalúan tanto el rendimiento como la calidad de los datos obtenidos del proceso de secuenciación, utilizando la herramienta FastQC que permite el establecimiento de la métrica, de los límites, y la generación de gráficos para este análisis (<http://www.bioinformatics.babraham.ac.uk/projects/fastqc/>). Este primer análisis genera un archivo FASTQ que contiene tanto las secuencias biológicas (secuencias nucleotídicas) como su nivel de calidad.

v) Todo el análisis subsecuente de los resultados se realiza *in silico*. En primer término, se efectúa la “limpieza” de la biblioteca de expresión obtenida; para ello, las secuencias de los fragmentos se procesan eliminando los adaptadores.

vi) En siguiente término, las secuencias se alinean respecto a un genoma de referencia (que puede corresponder, incluso, al de una especie diferente) mediante las herramientas de alineamiento disponibles para la comunidad, se generan Mapas de Alineamiento Binario (archivos BAM, *Binary Alignment Map*) y se obtienen los resultados finales que corresponden a las secuencias completas de los RNAs provenientes de la población de interés. Los resultados de la secuenciación se procesan para normalizarlos, considerando la abundancia de transcritos y evitando el conteo repetido de secuencias correspondientes a un mismo fragmento (Fig. 3).

Finalmente, se determinan los niveles de expresión. La manera de hacerlo depende del método de normalización utilizado. Cuando la secuenciación se lleva a cabo por un extremo (*SE-sequencing*) el nivel de expresión se cuantifica en RPKM (*reads per kilobase per million mapped reads*), consistente en determinar el número de lecturas (*reads*) por millón con relación a la longitud del gene y es una forma adecuada para comparar los niveles de expresión dentro de una sola muestra. Alternativamente, en el caso de la secuenciación por ambos extremos (*PE-sequencing*), la normalización se efectúa mediante el método FPKM (*Fragments per kilobase per million mapped fragments*), basado en la longitud del gen y el número total de lecturas ma-

peadas. Por último, otro método utilizado para el *PE-sequencing* consiste en cuantificar la expresión génica en la cantidad de transcritos por millón (TPM) y se utiliza para comparar muestras diferentes.

Es importante señalar que para llevar a cabo el análisis de transcriptomas es esencial considerar la cobertura o profundidad del proceso de secuenciación. En este caso, la profundidad o cobertura de secuencia se refiere al número promedio de lecturas

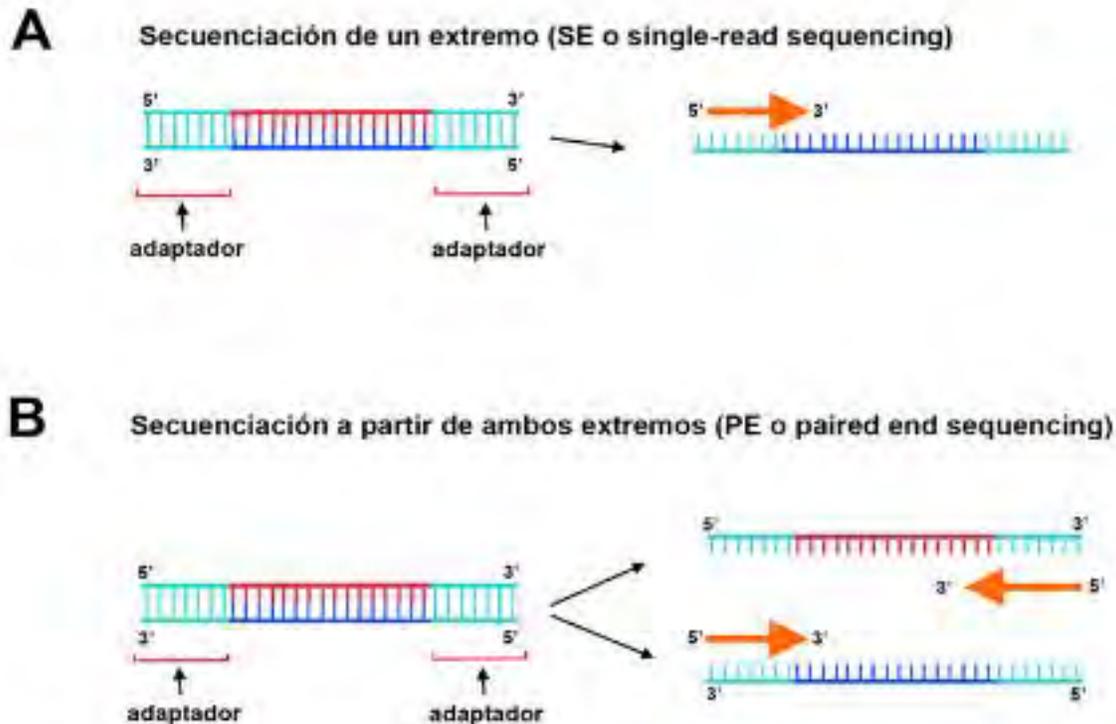


Figura 2. Esquematación de las dos posibles estrategias de secuenciación masiva. (A) Secuenciación por un solo extremo (*Single-read sequencing*, SE) y **(B)** secuenciación por ambos extremos (*Paired-end sequencing*, PE).

que se alinean a secuencias conocidas. El objetivo de considerar este parámetro es el de tener el mayor número de lecturas únicas de cada región de una secuencia. En general se considera que para tener un transcriptoma confiable (o preciso), el número de lecturas de un transcriptoma oscila entre 20 y 50 millones. Esto disminuye significativamente los errores de secuenciación y permite detectar polimorfismos de un solo nucleótido.

De manera adicional, una vez que el investigador ha obtenido el transcriptoma de las muestras de interés, mediante el uso de herramientas informáticas puede proceder a realizar el estudio comparativo entre éstas, pudiendo analizar la expresión génica diferencial (DEGs, *differentially expressed genes*), así como identificar los procesos metabólicos, componentes celulares y funciones con herramientas como *Gene Ontology* (GO), IPA (*Ingenuity Pathway Analysis*) o WGCNA (*Weighted Gene Co-expression Network Analysis*). Estas herramientas, en conjunto, nos permiten explorar, caracterizar, dar seguimiento, y verificar los mecanismos molecu-

lares subyacentes a procesos específicos como el desarrollo, la diferenciación celular o mecanismos que subyacen en enfermedades como el Alzheimer o el cáncer.

RNA-Seq. La obtención de transcriptomas mediante secuenciación masiva o RNA-Seq es una metodología que permite la caracterización y cuantificación de transcritos sin que se requiera que el experimentador conozca un genoma en particular. La RNA-Seq permite al investigador buscar tanto variantes transcripcionales derivadas de *splicing* alternativo como detectar modificaciones postraduccionales, mutaciones, polimorfismos de un solo nucleótido (SNP), o cambios en la expresión génica entre diferentes poblaciones, estados de desarrollo, etc. (24). De manera importante, cuando la RNA-Seq se lleva a cabo con la cobertura o profundidad adecuada, permite la detección tanto de los transcritos producidos en proporciones muy bajas, como de aquellos que se expresan con niveles muy altos. Es indispensable señalar que el número de lecturas (*o reads*) requerido para detectar transcritos

poco abundantes oscila entre 100 y 200 millones de *reads*. Actualmente, la RNA-Seq se ha convertido en la opción preferida para obtener un perfil transcripcional en lugar de los microarreglos dadas las

ventajas que confiere para examinar a detalle la expresión genética, además de que se trata de una herramienta caracterizada por su alta eficiencia y precisión.

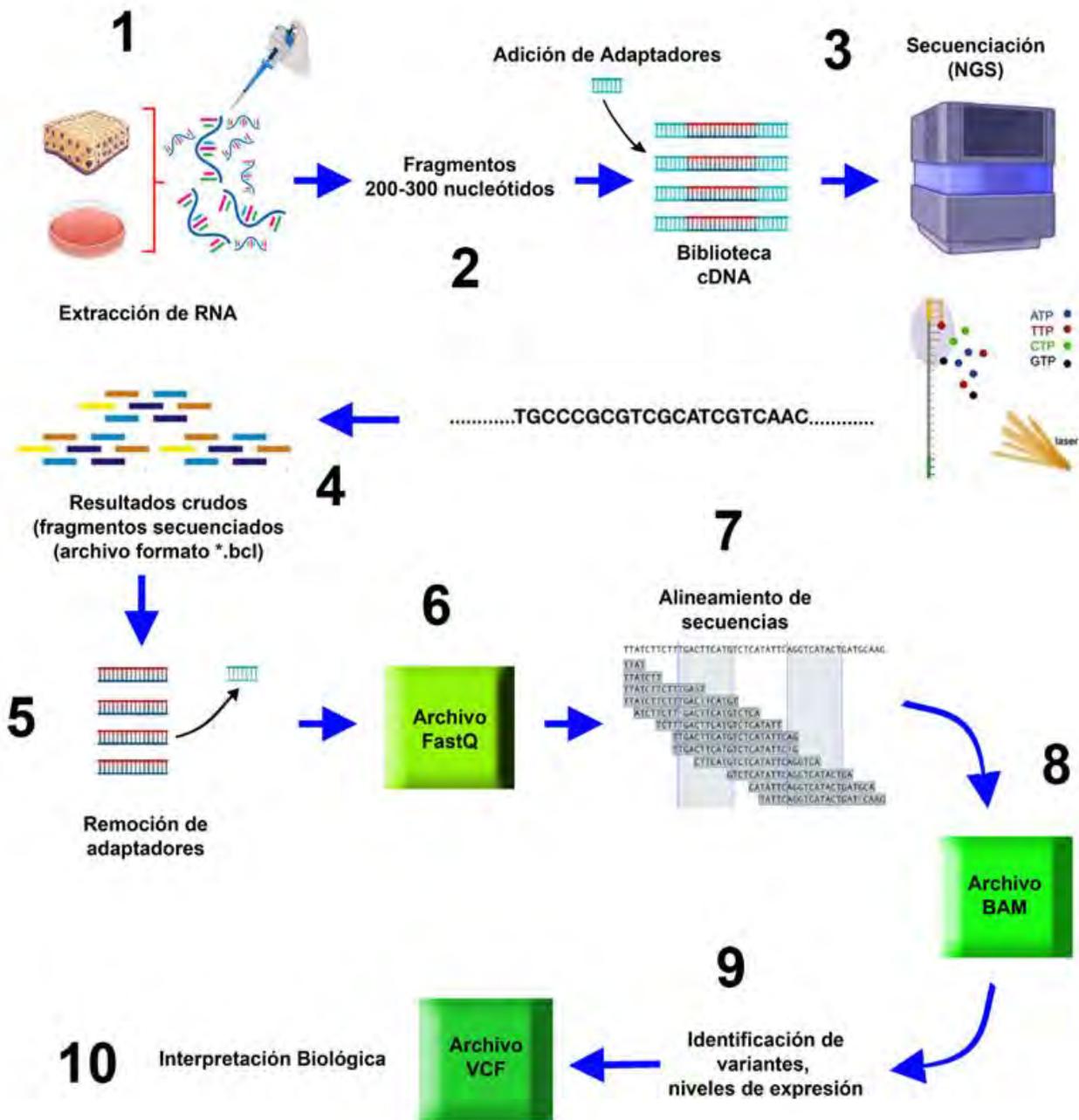


Figura 3. Esquema general que representa los pasos fundamentales necesarios para obtener resultados en la secuenciación de nueva generación (Next Generation Sequencing, NGS). El proceso se inicia con **1)** la purificación del RNA y la subsecuente eliminación de los RNA ribosomales. **2)** Posteriormente se fragmenta el RNA en segmentos cortos de 100 a 300 nucleótidos de longitud y se añaden los adaptadores, cuya función es facilitar las reacciones de amplificación y secuenciación. **3)** Secuenciación y **4)** obtención de los resultados crudos en formato *.bcl, **5)** seguida por la remoción de los adaptadores y **6)** la obtención de un archivo FastQ que contiene las secuencias biológicas y es esencial para evaluar la calidad de las secuencias. El subsecuente análisis *in silico* permite **7)** el alineamiento para tener un archivo BAM que permite **8)** la identificación de niveles de expresión e identificación de variantes y finalmente un archivo VCF que se utiliza en toda la interpretación biológica.

scRNA-Seq y snRNA-Seq. Variantes más recientes de este enfoque son la RNA-Seq de una sola célula (scRNA-Seq) y la RNA-Seq de un solo núcleo (snRNA-Seq). Mientras la RNA-Seq considera que las células de un mismo tejido son homogéneas, las tecnologías de una célula o núcleo único (25, 26) consideran la heterogeneidad de la expresión entre células y permiten identificar subpoblaciones dentro de una muestra de tejido, y más aún, poblaciones muy raras o poco frecuentes. Esta característica ha permitido identificar relaciones entre linajes celulares durante etapas tempranas del desarrollo embrionario (27). No obstante, la scRNA-Seq está limitada por factores como la baja cantidad de material inicial, que tiene como consecuencia una mayor variabilidad de los datos obtenidos debido a la abundancia predominante de los mensajeros con mayor expresión, y la baja eficiencia para capturar mensajeros cuya expresión es baja (28). De manera adicional, dado que este tipo de análisis implica la disociación del tejido en sus componentes celulares, el daño causado por las enzimas utilizadas para la disgregación tisular puede afectar a un gran número de células, alterando la calidad de los ácidos nucleicos extraídos. Además, los tratamientos empleados durante la disgregación de las células pueden inducir cambios en la expresión genética ocasionados por la respuesta tisular al estrés.

Entre los diferentes intentos experimentales para evitar los inconvenientes asociados a la scRNA-Seq, algunos autores probaron aplicar métodos previamente utilizados para disociar tejidos difíciles de disgregar. Estas variantes metodológicas consistieron en el aislamiento de los núcleos celulares para su posterior extracción, aislamiento de los ácidos nucleicos y secuenciación. Esta estrategia permitió generar la secuenciación de núcleos aislados (*single nucleus* RNA-Seq, snRNA-Seq) usando una resolución equivalente a la empleada en la scRNA-Seq (29, 30).

En particular, la snRNA-Seq se ha convertido en una alternativa atractiva al scRNA-Seq debido a que disminuye el sesgo asociado a la abundancia de los subtipos celulares predominantes en una población. Una de sus ventajas es conferida por la posibilidad de analizar patrones de expresión genética en muestras procesadas mediante técnicas histológicas tradicionales, como la fijación con formalina y la inclusión en parafina (31). De manera adicional, es menos susceptible de alteraciones asociadas a perturbaciones en la expresión genética ocasionadas por la separación de las células durante la colecta de la muestra (32).

Microarreglos vs. scRNA-Seq y snRNA-Seq

Actualmente, el análisis del perfil transcripcional se basa en el uso de los microarreglos y de las tecnologías de secuenciación masiva (principalmente RNA-Seq). De éstas, los microarreglos se hicieron populares y son los más utilizados debido a la relación costo/beneficio y a la facilidad del análisis de sus resultados. A pesar de estas ventajas, los microarreglos adolecen de la disponibilidad de sondas para genes aún no caracterizados, y de la profundidad o sensibilidad que se alcanza con la RNA-Seq.

En contraste, los métodos de secuenciación masiva permiten detectar nuevos transcritos, y no generan falsos positivos asociados la hibridación errónea o parcial observada con los microarreglos. Sin embargo, la RNA-Seq también presenta desventajas como las ocasionadas por el uso de muestras de RNA de mala calidad. De manera adicional, el análisis de los resultados obtenidos es arduo y consume mucho tiempo, ya que es necesario eliminar las secuencias sobrerrepresentadas o de baja calidad, y remover las secuencias adaptadoras añadidas para llevar a cabo la secuenciación. Más aún, diferentes autores consideran que el análisis de los resultados de los estudios de RNA-Seq tiene limitaciones, a pesar de las numerosas herramientas informáticas creadas para efectuar el ensamblaje y alineamiento de secuencias, la cuantificación de la expresión genética, el análisis de expresión diferencial, y el análisis de rutas reguladoras y grupos funcionales (33-35).

Considerando lo anterior, el lector puede cuestionar cuál podría ser la herramienta de elección para realizar el perfil transcripcional de un conjunto de poblaciones celulares o de un tejido. Para responder esta pregunta, algunos autores compararon las cualidades técnicas y el desempeño de ambas estrategias. Para ello, obtuvieron transcriptomas de un mismo organismo, órgano o tejido utilizando ambas estrategias de manera simultánea y bajo las mismas condiciones (36-38). En todos los casos, los investigadores encontraron que la eficiencia de detección de genes que se expresan diferencialmente por ambas plataformas es muy parecida y correlaciona bien tanto a nivel absoluto como a nivel relativo, rindiendo resultados similares en un 72-78% de los genes examinados. Sin embargo, el resto de los genes cuya expresión se identificó, sólo se detectó mediante RNA-Seq (36, 38). En este tipo de comparación, algunos autores han considerado que ambas metodologías se complementan; no obs-

tante, la RNA-Seq tiene la ventaja de tener mayor sensibilidad, lo que facilita la identificación de una mayor cantidad de genes cuya expresión es diferencial, así también, la RNA-Seq tiene la capacidad de identificar nuevos transcritos y transcritos no codificantes (36, 38).

Transcriptómica comparativa. Como hemos visto, las plataformas de secuenciación masiva son herramientas poderosas que nos capacitan para

analizar transcriptomas de genoma completo, pues permiten detectar respuestas transcripcionales bajo diversas condiciones y estímulos. Esto las hace invaluable para cuantificar el impacto ambiental sobre un tejido, o el efecto de las enfermedades. Sin embargo, diferentes factores pueden limitar el meta-análisis de los estudios de la RNA-Seq, tal es el caso de las variaciones en el diseño experimental, la tecnología de secuenciación y los métodos estadísticos.

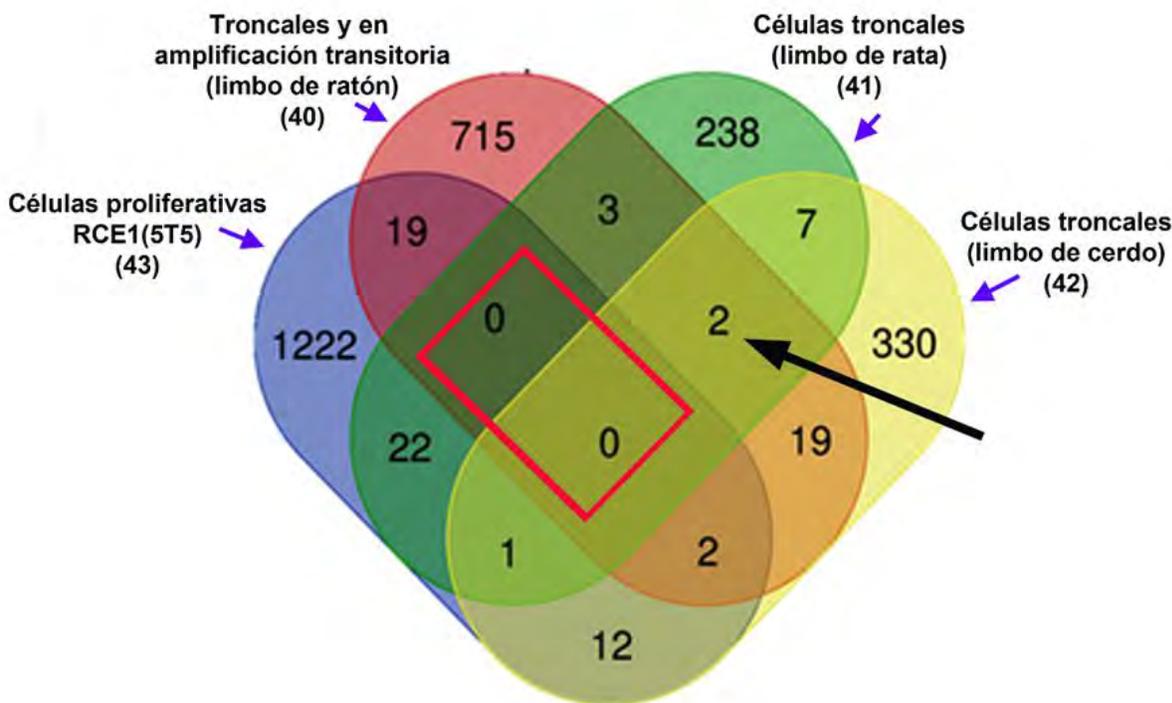


Figura 4. Diagrama de Venn que presenta el número de genes que se expresan diferencialmente (DEGs), y los genes comunes encontrados al comparar únicamente las firmas genéticas características de los transcriptomas de células limbales de ratón (40), de rata (41), de cerdo (42) y de células proliferativas de la línea de epitelio corneal de conejo RCE1(5T5) (43). En el análisis se compararon de 18,000 a cerca de 29,000 transcritos que constituyen a estos transcriptomas (39-42), disponibles en el *Gene Expression Omnibus* (GEO), *National Center for Biotechnology Information* (NCBI). Una vez que se eliminaron los transcritos constitutivos, se definió la firma genética de cada población celular y considerando como marco los transcritos ya identificados por diversos grupos como marcadores de células troncales del limbo esclero-corneal, se elaboró el diagrama de Venn. El gráfico es un resultado preliminar. Nótese que las células troncales/progenitoras de ratón, rata y de la línea celular de conejo no necesariamente expresan genes en común (recuadro en rojo), y en el caso de la rata, el ratón y el cerdo sólo encontramos 2 genes en común (flecha negra). Las flechas azules indican la especie a la que pertenece el epitelio limbal empleado para obtener los transcritos agrupados en cada uno de los conjuntos del diagrama. El diagrama se generó empleando la herramienta disponible en línea (<http://bioinformatics.psb.ugent.be/webtools/Venn/>).

La transcriptómica comparativa es un abordaje que se hizo más factible debido a la reducción de los costos de la secuenciación. Esta permite hacer comparaciones entre especies, y proporciona información sobre los mecanismos que impulsan los cambios fenotípicos. Al hacer comparaciones entre diferentes especies, las similitudes entre los patrones de transcripción identificados pueden indicar

mecanismos reguladores conservados; en contraste, las divergencias permiten resaltar el impacto que tiene la variación genética sobre los niveles de expresión de genes específicos.

A pesar de estas características, el equiparar respuestas transcripcionales entre diferentes especies puede ser un desafío debido que no todos los genomas disponibles están anotados por completo,

como ocurre en el caso del conejo; o bien, la disponibilidad o accesibilidad de aquellos genomas completamente secuenciados puede ser variable. Más aún, cuando se realiza un análisis comparativo entre diferentes especies, estas limitantes hacen factible que los investigadores encuentren inconsistencias entre los genomas de referencia, lo que origina sesgos en las anotaciones de los genes y en la identificación de vías. Otras limitaciones que dificultan este análisis están asociadas a las diferencias técnicas entre laboratorios, como pueden ser la manera en que se procesan los datos y los parámetros de ensamblaje, lo que a su vez puede afectar la cuantificación de los patrones de expresión génica.

Como ejemplo, en las siguientes líneas discutimos el análisis preliminar que realizamos en nuestro laboratorio para comparar diferentes perfiles transcripcionales obtenidos mediante el uso de diferentes plataformas y por diferentes grupos de investigación. En este caso, planteamos como meta encontrar moléculas que participan en la regulación transcripcional de las células troncales del epitelio que recubre la córnea de los mamíferos. Para alcanzar este objetivo, tomamos en cuenta que el sitio donde se alojan las células troncales de la superficie corneal es la región anatómica conocida como limbo esclero-corneal (39). Entonces, comparamos los transcriptomas ya publicados de: i) células del limbo esclero-corneal del epitelio corneal del ratón obtenido mediante scRNA-Seq (40); ii) células de epitelio limbal y corneal de rata determinado por SAGE (41), y iii) células de epitelio limbal del cerdo que se generó utilizando microarreglos (42). iv) A este análisis, se sumó el perfil transcripcional generado por RNA-Seq, de la línea celular RCE1(5T5) de epitelio corneal de conejo en fase de crecimiento exponencial (43). En particular, esta línea celular posee características de expresión genética que la asemejan a las etapas muy tempranas de la expresión del proceso de diferenciación de este tejido (43, 44).

Los perfiles transcripcionales analizados tuvieron variaciones en tamaño asociadas a la metodología empleada (microarreglos, RNA-Seq, scRNA-Seq), a la muestra utilizada como fuente de RNA, o la especie de origen. De esta manera comparamos la expresión de 18,000 a cerca de 29,000 transcritos, eliminando a los transcritos constitutivos, para obtener las firmas genéticas de cada una de las poblaciones estudiadas, cuya expresión diferencial permitiera la identificación de biomarcadores de interés. Este abordaje redujo significativamente el número de genes resultantes del análisis comparativo, y planteó la posibilidad de encontrar mar-

cadore compartidos entre las distintas poblaciones estudiadas que pudieran ser considerados como marcadores específicos de células troncales del epitelio corneal.

Al hacer esta comparación, encontramos que existe poca semejanza entre los transcriptomas de células limbales de cerdo, rata y ratón (40-42) (Fig. 4), a pesar de que numerosas publicaciones sugieren la existencia de elementos y mecanismos reguladores comunes entre las células progenitoras del epitelio corneal de estas especies. Algunas de estas diferencias también pueden deberse a disparidades entre las especies de las que se deriva el tejido (45,46), a diferencias entre etapas del desarrollo (47), a la edad de los individuos (48-49), a diferencias metodológicas (50) o a la cobertura del proceso de secuenciación.

Considerando estos factores, es posible explicar disparidades tan importantes como las encontradas al comparar perfiles transcripcionales obtenidos por diferentes grupos de investigación cuando comparamos 5 diferentes perfiles transcripcionales de células del limbo esclero-corneal de diferentes especies reportados recientemente, y obtenidos mediante RNA-Seq, scRNA-Seq y microarreglos. En la Fig. 5, mostramos el comparativo entre mapas de calor elaborados únicamente con los transcritos cuya expresión diferencial corresponde a los marcadores moleculares característicos del carácter troncal reportados como posibles reguladores de la diferenciación de células del limbo esclero-corneal y marcadores del estado terminalmente diferenciado. En este ejemplo se presenta únicamente la comparación entre los transcriptomas de humano, ratón y cerdo, incluyendo como controles a los perfiles de células de epitelio corneal de conejo, tanto proliferativas como diferenciadas (Fig. 5).

Como puede observarse, los perfiles comparados poseen muy pocos marcadores moleculares en común, y la presencia de elementos involucrados en la regulación de la expresión genética asociada al carácter troncal, es exigua. Todo esto, a pesar de que los transcriptomas se obtuvieron de poblaciones celulares que, teóricamente tienen las mismas características. El caso extremo lo ejemplifican los perfiles de células troncales del epitelio limbal de ratón y de humano, ambos obtenidos por scRNA-Seq (Fig. 5), que prácticamente difieren en su totalidad.

A partir de los resultados anteriores se hace evidente que las diferencias encontradas son consecuencia de algunas particularidades técnicas. Una de éstas es la dificultad para aislar a las células troncales del epitelio corneal debido a la carencia de metodologías y marcadores adecuados que permitan selec-

cionar a esta población celular (51). Hasta ahora, los datos provenientes de diferentes laboratorios han ligado el carácter troncal en el epitelio corneal a la expresión de un grupo de factores de transcripción entre los que destacan Pax6 y $\Delta Np63\alpha$, así como de

moléculas que forman parte de los complejos de adhesión como la integrina $\alpha6\beta4$, y de proteínas involucradas en las cascadas de señalización como NOTCH1, entre otros (revisado en 39). No obstante, la evidencia sugiere que en el epitelio limbal coexis-

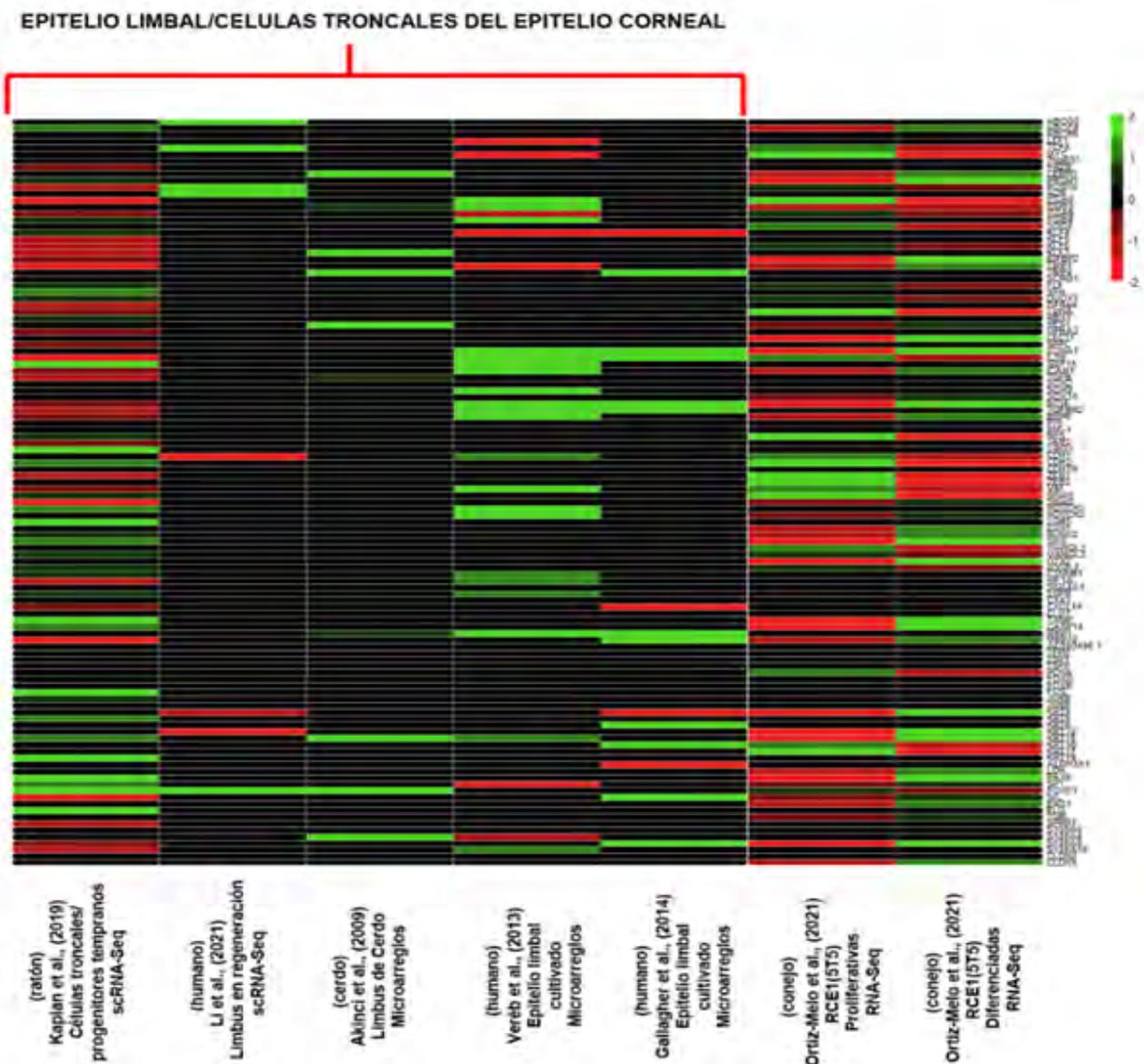


Figura 5. Mapa de calor elaborado con los genes que se expresan diferencialmente (DEGs) entre las firmas genéticas que forman parte de los transcriptomas comparados obtenidos de células troncales/progenitoras del limbo esclero-corneal de humano, ratón, cerdo. Se ilustran los genes cuya expresión aumenta (verde) o disminuye (rojo) significativamente, o bien no cambian (negro); véase escala de referencia en el margen superior derecho. Se comparan únicamente los genes que se expresan diferencialmente y que forman parte de los perfiles transcriptomales completos obtenidos para esta región de la superficie ocular mediante diferentes estrategias metodológicas, en particular: microarreglos (42,56,57), scRNA-Seq (40,58), y como referencia RNA-Seq de la línea celular RCE1(5T5) (43). Es notable que los DEGs seleccionados para esta comparación provienen de células cultivadas (56,57), tejidos en regeneración (58), y el tejido normal (40). Asimismo, la ilustración nos muestra que es factible equiparar entre especies: humano (56-58), ratón (40), y cerdo (42). Los niveles de abundancia para los genes que se expresan diferencialmente (DEGs) se utilizaron para generar el mapa de calor, observado en esta figura, con la herramienta XLSTAT2017 (Addinsoft, Paris, France 2017). Para esta comparación se emplearon los transcriptomas reportados (40,42,43,56-58), y disponibles en el *Gene Expression Omnibus* (GEO), *National Center for Biotechnology Information* (NCBI).

ten las células troncales del epitelio y las células que se encuentran en etapas muy tempranas del proceso de diferenciación, y dado que comparten varios marcadores moleculares, constituyen una población celular heterogénea (52,53).

También se deben considerar las diferencias técnicas tanto en el aislamiento del material biológico como las diferencias en el procesamiento, análisis y generación de resultados. Aunque existen estudios que sugieren que los resultados obtenidos mediante microarreglos y métodos de secuenciación masiva como el RNA-Seq son complementarios y presentan una correlación alta (36-38), esta conclusión se alcanzó partiendo de una misma muestra, sometida a los mismos métodos, para finalmente ser examinada en las diferentes plataformas de análisis de expresión (36-38).

Considerando las diferencias observadas, el investigador debe estar consciente de que las comparaciones entre conjuntos de transcriptomas independientes alojados en un repositorio público como el NCBI *Gene Expression Omnibus* (GEO), requieren que las bases de datos estén curadas de manera exhaustiva para poder reutilizar la información y ejecutar el análisis secundario que permita obtener conclusiones útiles. Actualmente, este tipo de estudios representa un reto que demanda el uso de herramientas informáticas y estadísticas que permitan el reprocesado de la información para ordenarla y normalizarla y hacer comparables las diferentes bases de datos disponibles, eliminando los artefactos técnicos existentes entre los transcriptomas comparados. Esto se aplica tanto a las comparaciones entre especies pertenecientes a diferentes linajes filogenéticos como a los experimentos con tejidos y tipos celulares de un mismo organismo.

Considerando lo anteriormente expuesto, la transcriptómica y la transcriptómica comparativa son herramientas extremadamente poderosas para identificar genes que participan en la regulación de la expresión genética asociada a programas de desarrollo y procesos de diferenciación, así como posibles blancos terapéuticos y farmacológicos, o bien para establecer relaciones filogenéticas entre individuos o poblaciones. Entre las diferentes estrategias existentes para el análisis de los perfiles transcripcionales, nos hemos enfocado principalmente en las plataformas predominantes, tanto microarreglos como las variaciones más frecuentes de secuenciación masiva (RNA-Seq).

Debo aclarar que existen otros tipos de abordaje, como los métodos basados en el uso de *tags*. Tal es el caso del análisis de expresión genética *cap* (CAGE, *Cap Analysis of Gene Expression*), que

monitorea con precisión a los sitios de iniciación de la transcripción y a los promotores (54); o la secuenciación paralela masiva de firmas (*Massively Parallel Signature Sequencing*, MPSS) que determina los niveles de expresión de RNA mensajero al cuantificar el número de copias de cada mRNA individual (55). Sin embargo, la mayoría de estas técnicas utilizan como base el método de secuenciación de Sanger, lo que las hace muy costosas en relación con los microarreglos y a las técnicas de secuenciación masiva.

En cualquiera de las metodologías planteadas, es esencial una consideración cuidadosa de la consistencia metodológica y los factores técnicos para obtener información confiable y significativa. Es importante resumir las principales dificultades a las que se enfrenta el investigador involucrado en transcriptómica comparada:

- 1) La comparación de transcriptomas de diferentes tejidos o especies puede ser limitada como consecuencia de la inconsistencia en la anotación de los genomas disponibles en las bases de datos. Diferentes especies pueden tener diferentes niveles de completitud en la anotación del genoma. Mientras los genomas mejor anotados corresponden (en animales) al humano, rata y ratón, los genomas de otras especies no están caracterizados por completo. Alternativamente, pueden existir varios genomas anotados para una especie, lo que complica las comparaciones.
- 2) Variabilidad técnica. El diseño experimental puede variar en factores como la preparación de la muestra, las plataformas de secuenciación y los protocolos de procesamiento.
- 3) Otras variaciones que alteran la confiabilidad de las comparaciones radican en los métodos de procesamiento de datos, incluidos el control de calidad, la alineación de lectura y la normalización.
- 4) Variabilidad biológica. La expresión génica puede cambiar significativamente entre diferentes tejidos (expresión tejido-específica) de un mismo organismo. Por otra parte, la abundancia relativa de los tipos celulares en un tejido puede influir en los perfiles de expresión génica.
- 5) La divergencia evolutiva puede originar diferencias en los mecanismos que controlan la expresión genética entre diferentes especies. En este caso puede existir divergencia en los patrones de transcripción.
- 6) Finalmente, existen diferencias asociadas a la normalización e integración de los datos empleados en el análisis comparativo.

Todos estos factores participan en la integración de un buen análisis de los perfiles transcripcionales. En

este sentido, diferentes autores consideran que es necesario desarrollar mejores herramientas informáticas para mejorar la calidad de las comparaciones.

Conclusión

En el futuro, es indudable que con el abatimiento de los costos, la RNA-Seq se convertirá en el método de selección para la elaboración de transcriptomas. Asimismo, el desarrollo y perfeccionamiento de la metodología y de las plataformas de análisis permi-

tirán evitar los problemas asociados a las variaciones que hemos citado a lo largo de este trabajo.



Agradecimientos

Este trabajo fue financiado en parte por el proyecto de CONAHCYT 320450.

El autor agradece a la M. en C. Erika Sánchez-Guzmán y al Sr. José Juan Prado Barajas por su apoyo, que permite el funcionamiento diario del grupo de trabajo.

REFERENCIAS

1. Davis RL, Weintraub H, Lassar AB. Expression of a Single Transfected cDNA Converts Fibroblasts to Myoblasts. *Cell* 1987; 51:987-1000. DOI: 10.1016/0092-8674(87)90585-x.
2. Ng TB. Antifungal proteins and peptides of leguminous and non-leguminous origins. *Peptides* 2004; 25:1215-22. DOI: 10.1016/j.peptides.2004.03.012.
3. Diatchenko L, Lau YF, Campbell AP, Chenchik A, Moqadam, F, Huang B, Lukyanov S, Lukyanov K, Gurskaya N, Sverdlov ED, Siebert PD. Suppression subtractive hybridization: a method for generating differentially regulated or tissue-specific cDNA probes and libraries. *Proc Nat Acad Sci USA* 1996; 93:6025-30. DOI: 10.1073/pnas.93.12.6025
4. Diatchenko L, Lukyanov S, Lau YF, Siebert PD. Suppression subtractive hybridization: a versatile method for identifying differentially expressed genes. *Methods Enzymol.* 1999; 303:349-80. DOI: 10.1016/s0076-6879(99)03022-0.
5. Adams MD, Kelley JM, Gocayne JD, Dubnick M, Polymeropoulos MH, Xiao H, Merril CR, Wu A, Olde B, Moreno RF, Kerlavage AR, W. McCombie R, Venter JC. Complementary DNA sequencing: expressed sequence tags and human genome project. *Science* 1991; 252:1651-6. DOI: 10.1126/science.2047873.
6. Liang P, Pardee AB. Differential display of eukaryotic messenger RNA by means of the polymerase chain reaction. *Science* 1992; 257:967-71. DOI: 10.1126/science.1354393.
7. Wang X, Feuerstein GZ. The use of mRNA differential display for discovery of novel therapeutic targets in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 1997; 35:414-21. DOI: 10.1016/s0008-6363(97)00169-7.
8. Li B, Sun M, He B, Yu J, Zhang YD, Zhang YL. Identification of differentially expressed genes in human uterine leiomyomas using differential display. *Cell Res* 2002; 12:39-45. DOI: 10.1038/sj.cr.7290108.
9. Tuteja R, Tuteja N. Serial Analysis of Gene Expression: Applications in Human Studies. *BioMed Res Int.* 2004; 2004:113-20. DOI: 10.1155/S1110724304308119.
10. Bumgarner R. Overview of DNA microarrays: types, applications, and their future. *Curr Protoc Mol Biol.* 2013; Chapter 22:Unit 22.1. DOI: 10.1002/0471142727.mb2201s101.
11. Tarca AL, Romero R, Draghici S. Analysis of microarray experiments of gene expression profiling. *Am J Obstet Gynecol* 2006; 195:373-88. DOI: 10.1016/j.ajog.2006.07.001.
12. Schena M, Shalon D, Davis RW, Brown PO. Quantitative monitoring of gene expression patterns with a complementary DNA microarray. *Science* 1995; 270:467-70. DOI: 10.1126/science.270.5235.467.
13. Lee KF, Yao YQ, Kwok KL, Xu JS, Yeung WS. Early developing embryos affect the gene expression patterns in the mouse oviduct. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 292:564-70. DOI: 10.1006/bbrc.2002.6676.

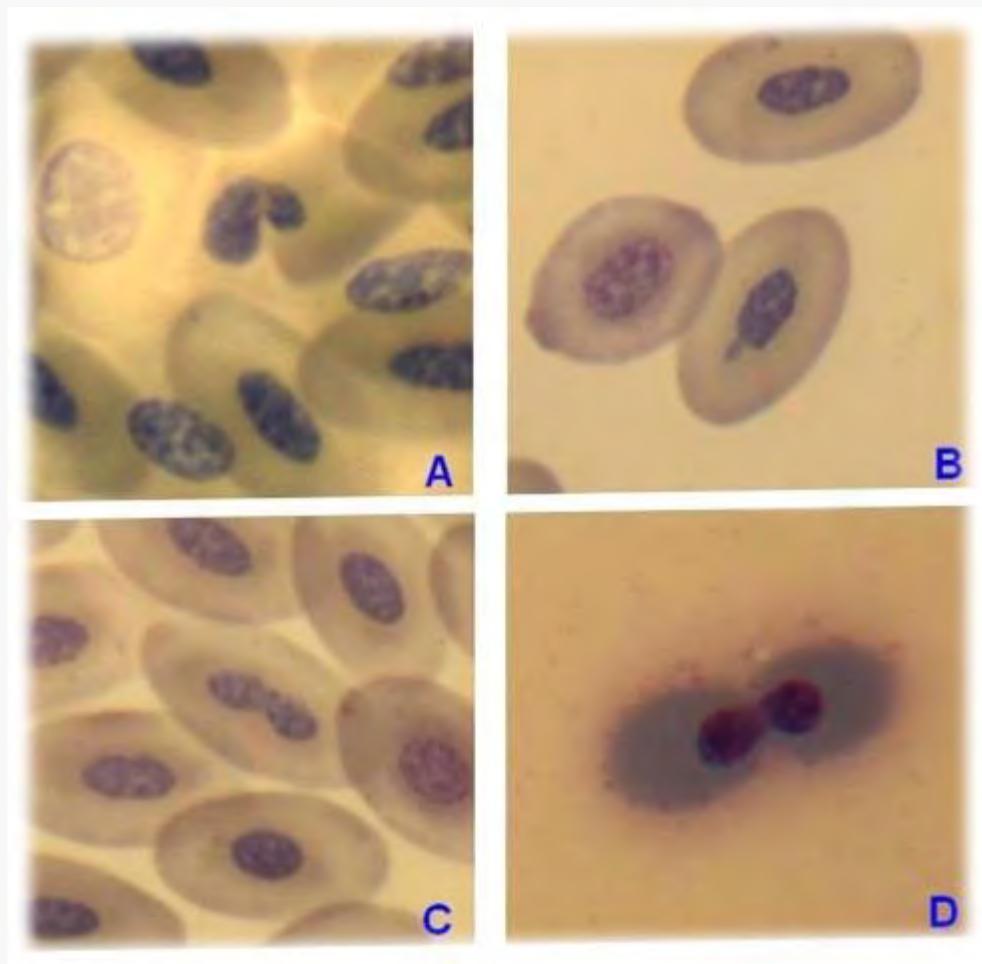
14. Niemann H, Carnwath JW, Kues W. Application of DNA array technology to mammalian embryos. *Theriogenology* 2007; 68:S165-77. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2007.05.041.
15. Miller MB, Tang YW. Basic concepts of microarrays and potential applications in clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev* 2009; 22:611-33. DOI: 10.1128/CMR.00019-09.
16. Sadikovic B, Yoshimoto M, Al-Romaih K, Maire G, Zielenska M, Squire JA. In vitro analysis of integrated global high resolution DNA methylation profiling with genomic imbalance and gene expression in osteosarcoma. *PLoS ONE* 2008; 3:e2834. DOI: 10.1371/journal.pone.0002834.
17. Almiñana C, Fazeli A. Exploring the application of high-throughput genomics technologies in the field of maternal-embryo communication. *Theriogenology* 2012; 77:717-37. DOI: 10.1016/j.theriogenology.2011.11.009.
18. Okamura H, Yamano H, Tsuda T, Morihiro J, Hirayama K, Nagano H. Development of a clinical microarray system for genetic analysis screening. *Pract Lab Med* 2022; 33:e00306. DOI: 10.1016/j.plabm.2022.e00306.
19. Joseph SM, Sathidevi PS. An automated cDNA microarray image analysis for the determination of gene expression ratios. *IEEE/ACM Trans Comput Biol Bioinform* 2023; 20:136-50. DOI: 10.1109/TCBB.2021.3135650.
20. Sani A, Idrees Khan M, Shah S, Tian Y, Zha G, Fan L, Zhang Q, Cao C. Diagnosis and screening of abnormal hemoglobins. *Clin Chim Acta* 2024; 552:117685. DOI: 10.1016/j.cca.2023.117685.
21. Raz T, Kapranov P, Lipson D, Letovsky S, Milos PM, Thompson JF. Protocol dependence of sequencing-based gene expression measurements. *PLoS One* 2011; 6:e19287. DOI: 10.1371/journal.pone.0019287.
22. Harismendy O, Ng PC, Strausberg RL, Wang X, Stockwell TB, Beeson KY, Schork NJ, Murray SS, Topol EJ, Levy S, Frazer KA. Evaluation of next generation sequencing platforms for population targeted sequencing studies. *Genome Biol* 2009; 10(3):R32. DOI: 10.1186/gb-2009-10-3-r32.
23. Mandlik JS, Patil AS, Singh S. Next-Generation Sequencing (NGS): Platforms and Applications. *J Pharm Bioallied Sci.* 2024; 16(Suppl 1):S41-S45. DOI: 10.4103/jpbs.jpbs_838_23.
24. Wang Z, Gerstein M, Snyder M. RNA-Seq: a revolutionary tool for transcriptomics. *Nature Reviews Genetics.* 2009; 10:57-63. DOI: 10.1038/nrg2484.
25. Eberwine J, Yeh H, Miyashiro K, Cao Y, Nair S, Finnell R, Zettel M, Coleman P. Analysis of gene expression in single live neurons. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1992; 89:3010-14. DOI: 10.1073/pnas.89.7.3010.
26. Tang F, Barbacioru C, Wang Y, Nordman E, Lee C, Xu N, Wang X, Bodeau J, Tuch BB, Siddiqui A, Lao K, Surani MA. mRNA-Seq whole-transcriptome analysis of a single cell. *Nat Methods* 2009; 6:377-82. DOI: 10.1038/nmeth.1315.
27. Petropoulos S, Edsgård D, Reinius B, Deng Q, Panula SP, Codeluppi S, Plaza Reyes A, Linnarsson S, Sandberg R, Lanner F. Single-Cell RNA-Seq Reveals Lineage and X Chromosome Dynamics in Human Preimplantation Embryos. *Cell* 2016; 165:1012-26. DOI: 10.1016/j.cell.2016.03.023.
28. Hwang B, Lee JH, Bang D. Single-cell RNA sequencing technologies and bioinformatics pipelines. *Exp Mol Med* 2018; 50:1-14. DOI: 10.1038/s12276-018-0071-8.
29. Habib N, Avraham-Davidi I, Basu A, Burks T, Shekhar K, Hofree M, Choudhury SR, Aguet F, Gelfand E, Ardlie K, Weitz DA, Rozenblatt-Rosen O, Zhang F, Regev A. Massively parallel single-nucleus RNA-seq with DroNc-seq. *Nat Methods.* 2017; 14:955-58. DOI: 10.1038/nmeth.4407.
30. Lake BB, Ai R, Kaeser GE, Salathia NS, Yung YC, Liu R, Wildberg A, Gao D, Fung HL, Chen S, Vijayaraghavan R, Wong J, Chen A, Sheng X, Kaper F, Shen R, Ronaghi M, Fan JB, Wang W, Chun J, Zhang K. Neuronal subtypes and diversity revealed by single-nucleus RNA sequencing of the human brain. *Science.* 2016; 352:1586-90. DOI: 10.1126/science.aaf1204.
31. Guo Y, Wang W, Ye K, He L, Ge Q, Huang Y, Zhao X. Single-Nucleus RNA-Seq: Open the Era of Great Navigation for FFPE Tissue. *Int J Mol Sci.* 2023; 24:13744. DOI: 10.3390/ijms241813744.
32. Lacar B, Linker SB, Jaeger BN, Krishnaswami SR, Barron JJ, Kelder MJ, Parylak SL, Paquola AC, Venepally P, Novotny M, O'Connor C, Fitzpatrick C, Erwin JA, Hsu JY, Husband D, McConnell MJ, Lasken R, Gage FH. Nuclear RNA-seq of single neurons reveals molecular

- signatures of activation. *Nat Commun.* 2016; 7:11022. DOI: 10.1038/ncomms11022.
33. Zhao, S, Fung-Leung, W-P, Bittner, A, Ngo, K, Liu, X. Comparison of RNA-Seq and Microarray in Transcriptome Profiling of Activated T Cells. *PLoS ONE.* 2014; 9:e78644. DOI: 10.1371/journal.pone.0078644.
34. Garber M, Grabherr M, Guttman M, Trapnell C. Computational methods for transcriptome annotation and quantification using RNA-seq. *Nat Methods* 2011; 8:469-77. DOI: 10.1038/nmeth.1613.
35. Rosati D, Palmieri M, Brunelli G, Morrione A, Iannelli F, Frullanti E, Giordano A. Differential gene expression analysis pipelines and bioinformatic tools for the identification of specific biomarkers: A review. *Comput Struct Biotechnol J.* 2024; 23:1154-68. DOI: 10.1016/j.csbj.2024.02.018.
36. Rao MS, Van Vleet TR, Ciurlionis R, Buck WR, Mittelstadt SW, Blomme EAG, Liguori MJ. Comparison of RNA-Seq and Microarray Gene Expression Platforms for the Toxicogenomic Evaluation of Liver From Short-Term Rat Toxicity Studies. *Front. Genet.* 2019; 9:636. DOI: 10.3389/fgene.2018.00636.
37. Rai MF, Tycksen ED, Sandell LJ, Brophy RH. Advantages of RNA-seq compared to RNA microarrays for transcriptome profiling of anterior cruciate ligament tears. *J Orthop Res* 2018; 36:484-97. DOI: 10.1002/jor.23661.
38. Kogenaru S, Qing Y, Guo Y, Wang N. RNA-seq and microarray complement each other in transcriptome profiling. *BMC Genomics.* 2012; 13:629. DOI: 10.1186/1471-2164-13-629.
39. Castro-Muñozledo F. The Mammalian Limbal Stem Cell Niche: A Complex Interaction between Cells, Growth Factors and Extracellular Matrix. In: *Biology in Stem Cell Niche, Chapter 2. Stem Cell Biology and Regenerative Medicine Book Series.* (Turksen, K., editor). Springer International Publishing Switzerland. 2015; 23-56. DOI: 10.1007/978-3-319-2.
40. Kaplan N, Wang J, Wray B, Patel P, Yang W, Peng H, Lavker RM. Single-Cell RNA Transcriptome Helps Define the Limbal/Corneal Epithelial Stem/Early Transit Amplifying Cells and How Autophagy Affects This Population. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2019; 60:3570-83. DOI: 10.1167/iovs.19-27656.
41. Adachi W, Ulanovsky H, Li Y, Norman B, Davis J, Piatigorsky J. Serial analysis of gene expression (SAGE) in the rat limbal and central corneal epithelium. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47:3801-10. DOI: 10.1167/iovs.06-0216.
42. Akinci MA, Turner H, Taveras M, Wolosin JM. Differential gene expression in the pig limbal side population: implications for stem cell cycling, replication, and survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50:5630-8. DOI: 10.1167/iovs.09-3791.
43. Ortiz-Melo MT, Garcia-Murillo MJ, Salazar-Rojas VM, Campos JE, Castro-Muñozledo F. Transcriptional profiles along cell programming into corneal epithelial differentiation. *Exp Eye Res.* 2021; 202:108302. DOI: 10.1016/j.exer.2020.108302.
44. Castro-Muñozledo F. Development of a spontaneous permanent cell line of rabbit corneal epithelial cells that undergoes sequential stages of differentiation in cell culture. *J Cell Sci.* 1994; 107:2343-51. DOI: 10.1242/jcs.107.8.2343.
45. Okyere J, Oppon E, Dzidzienyo D, Sharma L, Ball G. Cross-species gene expression analysis of species specific differences in the preclinical assessment of pharmaceutical compounds. *PLoS One.* 2014; 9:e96853. DOI: 10.1371/journal.pone.0096853.
46. Wang X, Yang L, Wang YC, Xu ZR, Feng Y, Zhang J, Wang Y, Xu CR. Comparative analysis of cell lineage differentiation during hepatogenesis in humans and mice at the single-cell transcriptome level. *Cell Res* 2020; 30:1109-26. DOI: 10.1038/s41422-020-0378-6.
47. Sonam S, Bangru S, Perry KJ, Chembazhi UV, Kalsotra A, Henry JJ. Cellular and molecular profiles of larval and adult *Xenopus* corneal epithelia resolved at the single-cell level. *Dev Biol.* 2022; 491:13-30. DOI: 10.1016/j.ydbio.2022.08.007.
48. Notara M, Shortt AJ, O'Callaghan AR, Daniels JT. The impact of age on the physical and cellular properties of the human limbal stem cell niche. *Age* 2013; 35:289-300. DOI: 10.1007/s11357-011-9359-5.
49. Douvaras P, Webb S, Whitaker DA, Dorà N, Hill RE, Dorin JR, West JD. Rare corneal clones in mice suggest an age-related decrease of stem cell activity and support the limbal epithelial stem cell hypothesis. *Stem Cell Res* 2012; 8:109-19. DOI: 10.1016/j.scr.2011.08.007.

50. López-Paniagua M, Nieto-Miguel T, de la Mata A, Dziasko M, Galindo S, Rey E, Herreras JM, Corrales RM, Daniels JT, Calonge M. Comparison of functional limbal epithelial stem cell isolation methods. *Exp. Eye Res* 2016; 146:83-94. DOI: 10.1016/j.exer.2015.12.002.
51. Guo ZH, Zeng YM, Lin JS. Dynamic spatiotemporal expression pattern of limbal stem cell putative biomarkers during mouse development. *Exp. Eye Res* 2020; 192:107915. DOI: 10.1016/j.exer.2020.107915.
52. Wu YF, Chang NW, Chu LA, Liu HY, Zhou YX, Pai YL, Yu YS, Kuan CH, Wu YC, Lin SJ, Tan HY. Single-cell transcriptomics reveals cellular heterogeneity and complex cell-cell communication networks in the mouse cornea. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023; 64:5. DOI: 10.1167/iovs.64.13.5.
53. Schiffman JS, D'Avino AR, Prieto T, Pang Y, Fan Y, Rajagopalan S, Potenski C, Hara T, Suvà ML, Gawad C, Landau DA. Defining heritability, plasticity, and transition dynamics of cellular phenotypes in somatic evolution. *Nat Genet*. 2024; 56:2174-84. DOI: 10.1038/s41588-024-01920-6.
54. Shiraki T, Kondo S, Katayama S, Waki K, Kasukawa T, Kawaji H, Kodzius R, Watahiki A, Nakamura M, Arakawa T, Fukuda S, Sasaki D, Podhajska A, Harbers M, Kawai J, Carninci P, Hayashizaki Y. Cap analysis gene expression for high-throughput analysis of transcriptional starting point and identification of promoter usage. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003; 100:15776-81. DOI: 10.1073/pnas.2136655100.
55. Zhou D, Rao MS, Walker R, Khrebtukova I, Haudenschild CD, Miura T, Decola S, Vermaas E, Moon K, Vasicek TJ. Massively parallel signature sequencing. *Methods Mol Biol*. 2006; 331:285-311. DOI: 10.1385/1-59745-046-4:285.
56. Veréb Z, Albert R, Póliska S, Olstad OK, Akhtar S, Moe MC, Petrovski G. Comparison of upstream regulators in human *ex vivo* cultured cornea limbal epithelial stem cells and differentiated corneal epithelial cells. *BMC Genomics*. 2013; 14:900. DOI: 10.1186/1471-2164-14-900.
57. Gallagher C, Clarke C, Aherne ST, Katikireddy KR, Doolan P, Lynch V, Shaw S, Bobart-Hone A, Murphy C, Clynes M, Power W, O'Sullivan F. Comparative transcriptomic analysis of cultivated limbal epithelium and donor corneal tissue reveals altered wound healing gene expression. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 55:5795-805. DOI: 10.1167/iovs.14-14664.
58. Li DQ, Kim S, Li JM, Gao Q, Choi J, Bian F, Hu J, Zhang Y, Li J, Lu R, Li Y, Pflugfelder SC, Miao H, Chen R. Single-cell transcriptomics identifies limbal stem cell population and cell types mapping its differentiation trajectory in limbal basal epithelium of human cornea. *Ocul Surf*. 2021; 20:20-32. DOI: 10.1016/j.jtos.2020.12.004.

LECTURAS RECOMENDADAS

1. Various Authors. Transcriptome Analysis (M. Blumenberg editor). IntechOpen. eBook (PDF) ISBN978-1-78985-263-9. 2019;108 pages. DOI: 10.5772/intechopen.77860.
2. Various Authors. Transcriptome Data Analysis. Methods and Protocols. (Yejun Wang & Ming-a Sun, editors). From the series: Methods in Molecular Biology Vol 1751. 2018: Humana Press NY. DOI: 10.1007/978-1-4939-7710-9.
3. Anamika K, Verma S, Jere A, Desai, A. Transcriptomic Profiling Using Next Generation Sequencing - Advances, Advantages, and Challenges. Published in: Next Generation Sequencing - Advances, Applications and Challenges. (Kulski, JK editor). InTech. 2016 DOI: 10.5772/61789.



ARTÍCULO ORIGINAL
*CytoVision vs conventional scoring, an
innovation for the dicentric assay*

ARTÍCULO ORIGINAL

CYTOVISION VERSUS CONVENTIONAL SCORING: AN INNOVATION FOR THE DICENTRIC ASSAY

Citlali Guerrero-Carbajal* (1), Jorge E. Gonzalez-Mesa (2), Carolina Arceo-Maldonado (1), Emelí Cortina-Ramírez (3), Omar Garcia-Lima (2)

(1) Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ), Departamento de Biología, Ocoyoacac, México. (2) Centro de Protección e Higiene de las Radiaciones (CPHR), La Habana, Cuba. (3) Escuela Internacional de Medicina de la Universidad Anáhuac-Cancún, Quintana Roo, México.

*Autor de correspondencia: citlali.guerrero@inin.gob.mx

RESUMEN

El ensayo dicéntrico es mundialmente aceptado para determinar el valor de dosis de exposición a radiación ionizante en cualquier individuo. El objetivo de este trabajo es presentar una comparación entre la evaluación dicéntrica convencional y la evaluación semiautomática usando un analizador CytoVision. **Materiales y Métodos:** Los linfocitos humanos se irradiaron a cuatro dosis con radiación gamma, se hicieron cultivos y se analizaron las células en metafase. Las aberraciones cromosómicas se analizaron en el microscopio óptico y en el sistema semiautomatizado de un CytoVision. Las dosis evaluadas de acuerdo con el estadístico Z-Score fueron clasificadas como satisfactorias, y las frecuencias dicéntricas obtenidas con los sistemas convencionales y semiautomatizados se compararon con el programa R. **Resultados:** Las dosis físicas y estimadas derivadas de nuestra curva de respuesta de dosis dicéntrica concordaron bien; la discrepancia más alta fue de 15%. **Conclusión:** El estudio demostró que tanto la evaluación convencional como el análisis semiautomático para dicéntricos usando un analizador CytoVision produjeron resultados similares; pero el análisis semiautomático reduce significativamente el tiempo de evaluación.

PALABRAS CLAVE

dosimetría biológica, dicéntrico, análisis citogenético, análisis semiautomático

ABSTRACT

The dicentric assay is the gold standard of biological dosimetry to assess ionization radiation dose from any person. The objective of this work is to present a comparison between conventional dicentric scoring and semi-automatic scoring using a CytoVision analyser. Materials and methods: Human lymphocytes were irradiated with four doses of gamma rays and cultured to metaphase; cells were scored for dicentric aberrations conventionally 'by-eye' and with a semiautomatic CytoVision analyser. Doses estimated according to Z-score were classified as satisfactory, and dicentric frequencies obtained by the conventional and semiautomated systems were compared with the R program. Results: The physical and the estimated doses derived from our own dicentric dose response curve agreed well, the largest discrepancy was 15%. Conclusion: The study established that conventional dicentric scoring and semiautomatic scoring using a CytoVision analyser provided similar results, but the semiautomatic scoring significantly reduced the scoring time.

KEYWORDS

biological dosimetry, dicentric, cytogenetic analysis, semi-automatic analysis

Introduction

The dicentric assay is the gold standard of biological dosimetry and many years of experience have demonstrated its reliability and capability to assess radiation dose from any person potentially exposed to ionization radiation. This assay is considered a gold standard method because it assesses radiation dose interpolating the chromosomal aberrations yielded from a sample of peripheral blood with a dose-effect calibration curve.

This method is based on the misjoining of two broken chromosomes as a result of the interaction of a radiation particle with the DNA; this structure with two centromeres (or even more than two) is called dicentric. In addition, the dicentric has a dose-dependent response, and the slope behavior of gamma emitters such as ^{60}Co , ^{137}Cs , ^{192}Ir are different from that of alpha, beta particles or neutrons, which makes it an excellent biological dosimeter. This information could contribute to guide medical treatment of any exposed person in case of accidental overexposure to ionizing radiation. However, the major disadvantage of the dicentric assay is that it is time consuming, particularly during the scoring process.

With the ever-present potential for large scale radiation accidents, in which many individuals may be exposed to unknown doses of radiation, no single national laboratory could cope with the required rapid response. For such an event, several strategies have been developed to increase the throughput of the time-consuming analysis of the dicentric method. The mutual assistance networks at national (1,2) and regional level (3,4,5), the scoring approaches by

reducing the number of cells to be analyzed, as a triage mode (6,7) and/or scoring cells in a less restrictive manner (8,9), the sharing of images electronically or using web site (10,11,12) and the software-based automated or semi-automated scoring (12,13,14) are the most widespread strategies already in place.

The value of software-based automated scoring of dicentric chromosomes for individual dose assessment has been evaluated (13). The procedure of automation with a CytoVision system or any other, is nearly the same: it includes metaphase finding, image capture at high resolution, and detection of dicentric candidates. This is all performed 'hands-off'. Automatically detected dicentric candidates are then displayed to a trained human scorer for final evaluation: either rejection or confirmation. This combination of instrument and human interaction has led to the term semi-automated analysis (9,14). The final development would be to rely on the efficiency of the instrument to identify dicentrics accurately enough so that the human evaluation were unnecessary. The experience obtained through several years indicates that fully automatic dicentric scoring is certainly feasible, and could become mature enough (15), to replace manual scoring.

The biological dosimetry laboratory at the Instituto Nacional de Investigaciones Nucleares (ININ) is the only one in Mexico, and it recently acquired a CytoVision (Leica, Wetzlar, Germany) semiautomated system for dicentrics analysis. Before using it as a routine instrument, it was necessary to define the scoring criteria, the frequency and morphology of dicentric candidates identified by the software and to establish dose response curves and estimate

test doses. It was necessary to demonstrate that using the instrument it was possible to perform dose estimation as accurately as, or better than, the dose estimates performed by a human seated at a conventional light microscope.

Here we present a comparison between conventional dicentric scoring and semiautomatic scoring using a CytoVision analyser. Samples prepared in our laboratory and obtained in an international inter-comparison exercise were used.

Materials and methods

Blood sample irradiation and culture. Whole blood was ^{60}Co gamma irradiated *in vitro* free in air at room temperature at the irradiation facilities of the ININ using a Gamma Cell 220 machine. Doses of 2.7 and 0.85 Gy were delivered at a dose rate of 0.689 Gy/min (41.36 Gy/h). Blood was collected using conventional vacutainer system with lithium heparin, from a healthy female donor (20 y), after obtaining informed consent, and it was processed for the standard dicentric assay (16,17,18). For gamma exposure, whole-blood was contained in 15 ml conventional conical centrifuge PS tubes. After irradiation, the cells were given a two-hour recovery period.

Whole-blood was cultured using the usual method for biological dosimetry laboratory as described by the International Atomic Energy Agency (IAEA) (16). In brief, routine phytohaemagglutinin (PHA) (Gibco, Grand Island, NY) stimulated 48h blood cultures in Minimum Essential Medium (MEM) (Gibco) including bromodeoxyuridine, antibiotics (Sigma, Germany), 10% fetal calf serum (Hyclone, S Logan UT) and colcemid (Gibco) added at 45h. Lymphocyte metaphases were harvested by the standard method (16) after a KCl (0.075 M) hypotonic shock for 7 min at 37°C and fixed three times in methanol/acetic acid. Microscope slides were stained with fluorescence plus Giemsa and first division metaphases scored for unstable chromosome aberrations; dicentrics, centric rings, and excess acentric fragments.

Irradiated blood samples distributed by the RENEB. As part of the Latin American Biological Dosimetry Net (LBDNet) contribution to an international intercomparison exercise, blood samples distributed by the Realizing the European Network in Biodosimetry (RENEB) network were available to our laboratory (19). The blood had been irradiated with ^{137}Cs gamma rays *in vitro* in a water bath at 37°C using a HWN D2000 machine from Wälischmiller Engineering Gmb H, Markdorf Germany. Doses of 2.8 and 0.84 Gy were delivered

at a dose rate of 0.495 Gy/min. The blood was cultured in one of the LBDNet labs. Unstained slides were received at ININ to be scored.

Scoring criteria. First division metaphases were scored for unstable chromosome aberrations; dicentrics (Dic), centric rings (R), dicentrics plus rings (Dic + R), and excess acentric fragments (Ace). The scoring processes were nearly the same for both manual (MS) or semi-automatic dicentric scoring with a CytoVision (SADS-CV). The classical scoring process (16) recommends that dicentrics should be scored only in complete metaphases (46 centromeres) using the FPG technique to differentiate first from second division metaphases. The SADS-CV method (13) uses 10X magnification, for firstly screening the slides to detect metaphases and to place them in an image file. This is followed by a second automatic screening process that identifies and counts the number of chromosomes; candidate dicentrics are then presented to an operator to validate the dicentrics and exclude twisted chromosomes, two aligned or overlapping chromosomes, and any other false positive figures which are not dicentrics.

Semi-automatic dicentric scoring using CytoVision (SADS-CV). The present paper reports, for the first time in Mexico, the use of the Cyto-Vision instrument for biological dosimetry. This automated system follows closely the SADS method outlined above and is presented here as SADS-CV. Slide screening is performed at low magnification and an image of every candidate object is stored in a file together with its location in the x, y, and z axes. The quality of every image is automatically evaluated and color coded; green for good metaphases, red for doubtful images unlikely to be metaphases, and white for undefined objects likely to be rubbish. At this point, the operator rapidly selects on the screen each object discarding the rubbish, obviously incomplete clusters of chromosomes and metaphases with poor definition such as twisting of the chromosomes or wide separation of sister chromatids. The remaining objects are transferred to a file known as 'image capture'. Next, the metaphases are enlarged on the screen and detailed analysis starts. It is possible to simply look at each image, recognize that it is more-or-less complete, and identify any aberrations present. This would be done following the 'Quickscan' protocol described by Flegal *et al.* (8). However, for the purposes of this paper and for direct comparison with classical manual scoring where all 46 centromeres have to be present, the operator counted every centromere using a software clicking tool and concurrently looked for dicentrics, rings, and acentrics.

Statistical analysis. For each dose and scoring method data set, the dicentric distribution per cell was evaluated using the Dose Estimate Software (20). The frequency confidence interval assuming a Poisson distribution of aberrations in the cells was calculated. Since the mean of aberrations per cell exceeded 0.1, the asymptotic U test was used to test whether dispersions of aberrations or the frequency of undamaged cells can be described by a Poisson distribution. If the distribution of aberrations follows a Poisson statistical law, there is only a 5% likelihood that the U value exceeds 1.96. The counts of aberrations from the different analysis methods, SADS-CV and MS were compared by the Poisson exact test applying the R program (21). The z score is calculated by subtracting the physical dose to the estimated dose and dividing the result by the standard deviation(s). The s value is obtained dividing the maximum permissible error of 30%, the physical dose, by a factor of 3.0. Consequently, an s value of 10%, the physical dose, is applied in the calculation of the z -score. The z -score allows classification of results as satisfactory ($|z| \leq 2$), questionable ($2 < |z| < 3$), and unsatisfactory ($|z| \geq 3$).

Dose estimation. The Dose Estimate Software was used for dose calculation (20). The laboratory's linear-quadratic dose effect curve for ^{60}Co rays was used for dose estimation $Y = 0.00074 \pm 0.0009 + 0.026 \pm 0.008 X D + 0.053 \pm 0.004 X D^2$, where Y is the frequency of dicentrics expected after an exposure to a dose (D).

Results

Table 1 shows results for the material irradiated at ININ (22) and supplied by the RENEB network. The doses simulating whole-body exposure were chosen because those below 1Gy, in a real accidental overexposure, would be unlikely to induce any early effects, whilst the high dose would produce mild to moderate prodromal effects. The number of dicentrics and rings, cells scored, and their distribution, the dispersion index (σ^2/Y) and U value are reported. The counts of aberrations from the different analysis methods, SADS-CV and MS showed no statistical differences according to the Poisson exact test applying the R program. The dose estimated using both methods were satisfactorily according to the Z score. The largest difference between estimated and physical dose was 15%.

Discussion

Dose estimations. The mission of the biological dosimetry service in case of radiation emergency is to provide as fast as possible and with the minor uncertainties the dose received by the irradiated persons.

An arbitrary acceptance criterion for dose estimation has been used before for comparisons and to detect inconsistent results. According to this criterion dose estimations within 20 to 30% or the physical dose have been considered as satisfactory (23,24). In the present work, the estimated dose fell within this acceptance criterion, the largest discrepancy being 15%. The LBDNet (25) used another statistical approach to examining results from inter-comparison exercises recommended by the International Organization for Standardization (ISO 5725-5:1998 and ISO 13528:2005) (17,18). Using this method, all the results obtained by MS or SADS-CV classify as satisfactory. Thus, there is no difference in dose estimation using these two methods of data acquisition (MS or SADS-CV). In addition, samples prepared elsewhere and analyzed by SADS-CV can be as reliable as those prepared at the same lab. The dose estimation using the combination of slides provided by another lab plus SADS-CV gives confidence for the laboratory to participate in collaborative networking in case of a mass casualty event.

All the results obtained provide evidence of the capability of the lab to provide accurate dose assessment in case of radiation emergency using SADS-CV.

CytoVision instrument in the routine work.

Having acquired a CytoVision instrument, it was necessary to undertake commissioning work before it could be adopted into the routine work of the laboratory, in particular for dose response calibrations and dicentric analysis for biological dosimetry. Whilst other instruments such as Metafer (12,19,26) have been evaluated, no laboratory has, to date, evaluated a CytoVision system for this application.

As the SADS-CV procedure introduces several new experimental variables, necessary to investigate whether the technique produces comparable results between biological materials generated by this laboratory with material provided by another laboratory. It was also important that this verification was carried out by the same skilled laboratory staff.

Automatic detection of dicentric chromosomes started in the 1980s (27). At that time the scoring criteria were very restrictive, only complete cells with 46 centromeres were accepted for analysis, mainly because the software developed at that time was not able to fulfil all requirements for analysis as it has been developed over years of conventional microscopy (9). In particular, the chromosome count to verify 46 (or more) objects in the metaphase was not reliable, and chromosomes, which are very close, overlapping or twisted, would be frequently misclassified as a false positive dicentric.

Deliv. Dose (Gy)	Syst.	Cells	Dic + R	Ace	Dicentric Distribution					y	σ ² /y	U	Estima ted Dose (Gy)	z	Diff. (%)
					0	1	2	3	4						
Co 60 Gamma irradiation (ININ samples)															
0	SAD S-CV	1000	1	3	999	1	0	0	0	0.001±0.001	1	0	0	0	0
	MS	1000	1	10	999	1	0	0	0	0.001±0.001	1	0	0	0	0
0.85	SAD S-CV	1000	56/1	68	946	52	2	0	0	0.056±0.01	0.97	0.37	0.81±0.1	-0.47	5
	MS	2000	101/1	62	1902	95	3	0	0	0.05±0.005	1.01	0.23	0.76±0.1	-1.06	10
2.7	SAD S-CV	1000	437/27	345	670	243	71	12	4	0.44±0.02	1.16	3.66	2.6±0.1	-0.37	4
	MS	2000	863/51	394	1344	479	151	22	4	0.43±0.02	1.13	4.04	2.6±0.1	-0.37	4
Cs 137 Gamma irradiation (RENEB samples)															
0.84	SAD S-CV	385	29/2	40	356	29				0.075±0.01	0.93	-1.03	0.97±0.12	1.55	13
	MS	2000	155/15	115	1853	140	6	1	0	0.077±0.01	1.04	1.24	0.98±0.07	1.67	15
2.8	SAD S-CV	254	92/6	85	173	72	7	2		0.36±0.03	0.92	-0.86	2.4±0.14	-1.43	14
	MS	2000	858/51	380	1323	522	132	20	3	0.43±0.02	1.06	1.93	2.6±0.1	-0.714	7

Table 1. Dicentrics analysis using two different systems (Syst.): Semi-automatic analysis using Cyto Vision (SADS-CV) vs conventional manual scoring (MS). The comparisons of yields (y) between the two systems were performed with Poisson exact test, for all doses tested p>0.05. The σ²/y represents the variance (σ²) of dicentric (Dic) plus ring (R) counts divided by the yield (y) of the dicentric plus ring counts. The values of z score between -2 and 2 represent satisfactory results. Differences (Diff.) between delivered (Deliv.) and estimated dose below 30% represent satisfactory results. *Assuming an assigned σ of 10% of the physical dose.

This evaluation has shown that under the classic parameters of analysis, *i.e.* the presence of 46 centromeres in the image, with both samples prepared specifically for this exercise and samples from another laboratory, acceptably close agreement has been obtained. Nevertheless, the RENE B samples were much more difficult to score. The total number of cells shown in table 1 is lower compared to the material whose entire process was done in the ININ. The most probable reason for this result is the time elapsed between the preparation of the slides and the moment of reading. This material was originally prepared for another study, as mentioned before, and it was used in this study 12 months later. It is known that for the SADS analysis, it is necessary to have top quality material. Nevertheless, using Cyto-Vision, it was possible to analyze a suitable number of cells for dose estimation in these samples.

SADS-CV dicentric analysis reduce scoring time. In previous works, it has been reported that it is not necessary to count the 46 centromeres using SADS.

The number of pieces can be estimated to be around 46 elements. However, it has been observed that, using this approach, partial exposure can be misclassified (15). Therefore, in this study, only metaphases with 46 centromeres were selected for both methods, SADS-CV and MS, and despite this extra step in the SADS-CV protocol, the software enabled the evaluation of the image at high magnification still to be more rapid than for MS (Fig 1). The main advantage of an SADS-CV dicentric analysis is the reduction of scoring time (22). As we recorded using MS, 500 metaphases were analyzed by one operator in 25 h; meanwhile with SADS-CV, 1000 cells were analyzed in 10 h of operator time plus ~1.5 h machine-only time (Fig. 1).

International collaboration and emergency response. This study has used blood samples obtained locally and also from a European laboratory. This is a useful indication that, as other authors have suggested, collaboration is possible between biological dosimetry laboratories (1,2,3,4,

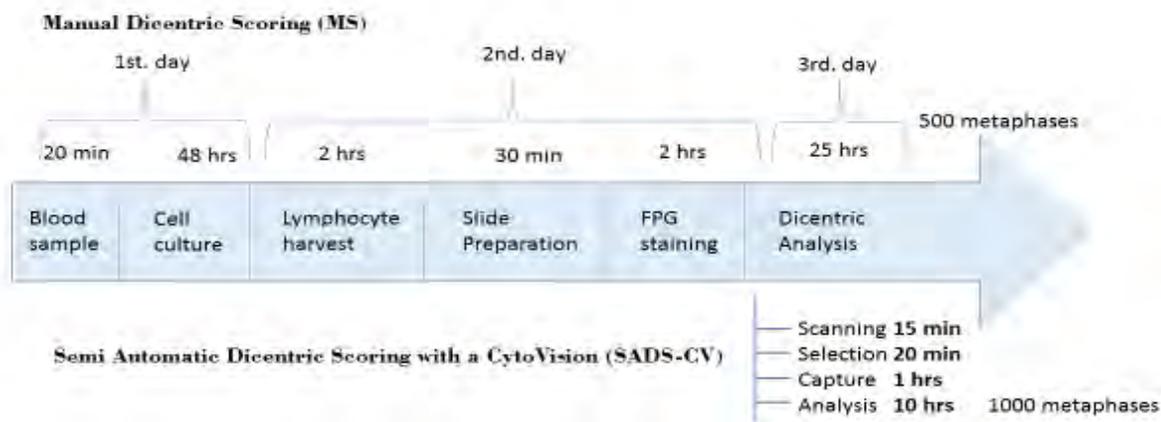


Figure 1. Timeline for dicentric analysis using manual scoring (MS) and semi-automatic dicentric scoring (SADS-CV) (22). 500 metaphase analysis can take 25 hours using MS, but with SADS-CV 1000 metaphases will take 10 hours, which shows considerable time savings (22).

25,26,29,30). This is essential in the case of a large-scale radiation accident, in which a considerable number of individuals may have been exposed to unknown doses of radiation and need to be assessed rapidly. The material that can be exchanged could be heparinized blood samples, cultured lymphocytes in fixative, stained/unstained microscope slides or files of captured electronic images for operator verification of candidate dicentrics. All these means of international collaboration can speed up the provision of dose estimates so that they can be made available to clinicians during the critical early stages when large numbers of patients need to be managed.

Conclusion

Using an optical microscope (MS) for metaphase assessment gives much more clearer dicentric images than a SADS-CV. The microscope allows adjusting the optics of the metaphase, while SADS-CV is a still image, without option to be adjusted.

The results with any of the systems are nearly the same, there is not difference on establishing the dose value from a blood sample irradiated. However, SADS-CV reduces the analysis time of dicentrics, which is the main advantage of this method. Using SADS-CV, 1000 metaphases can be ready after 10 h of operator time; while with MS, it takes 50 h for the same number of cells. The ININ biological dosimetry laboratory is now ready to incorporate the SADS-CV scoring to support national or international emergency response.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors would like to thank Prof. Ursula Oestreicher for providing RENE slides. We wish to thank Janett Martínez-Angoa for her technical assistance.

REFERENCES

1. Yoshida MA, Hayata I, Tateno H, Tanaka K, Sonta A, Kodama S, Kodama Y and Sasaki MS. The chromosome network for biodosimetry in Japan. *Radiat Meas.* 2007; 42(6-7):1125-1127.
2. Miller SM, Ferrarotto CL, Vlahovich S, Wilkins RC, Boreham DR and Dolling JA. Canadian cytogenetic emergency network (CEN) for biological dosimetry following radiological/nuclear accidents. *Int. J. Radiat. Biol.* 2007; 83(7):471-477.
3. Blakely WF, Carr Z, Chu MC, Dayal-Drager R, Fujimoto K, Hopemir M, Kulka U, Lillis-Hearne, Livingston GK, Lloyd DC, Maznyk N, Perez M del R, Romm H, Takashima Y, Voisin P, Wilkins RC and Yoshida. WHO 1 st consultation on the

development of a global biodosimetry laboratories network for radiation emergencies (BioDoseNet). *Radiat Res.* 2009; 171(1):127-139.

4. Kulka U, Ainsbury E, Atkinson M, Barquinero JF, Barrios L, Beinke C, Bogner G, Cucu A, Darrudi F, Fattibene P, Gil O, Gregoire E, Hadjidekova V, Haghdoost S, Herranz R, Jaworska A, Lindholm C, Mkacher R, Mortl S, Montotoro A, Moquet J, Moreno M, Ogbazghi A, Oestreicher U, Falitti F, Pantelias G, Popescu I, Prieto MJ, Romm H, Rothkamm K, Sabatier L, Sommer S, Terzoudi G, Testa A, Thierens H, Trompier F, Turai I, Vandersicker V, Vaz P, Voisin P, Vral A, Ugletveit F, Woda C and Wojcik A. Realising the european network of biodosimetry (RENEB). *Radiat Pro. Dosim.* 2012; 151(4):621-625.

5. García LO, Di Giorgio M, Radl A, Taja M, Sapienza CE, Deminge MM, Fernández Rearte J, Stuck Oliveira M, Valdivia P, Lamadrid AI, González JE, Romero I, Mandina T, Guerrero-Carbajal C, Arceo-Maldonado C, Cortina-Ramirez GE, Espinoza ME, Martínez López W, Di Tomasso MV. The Latin American Biological Dosimetry Network (LBDNET). *Rad Protec Dosim.* 2016; 171(4):64-69.

6. Lloyd DC, Edwards AA, Moquet JE and Guerrero CC. The role of cytogenetics in early triage of radiation casualties. *Applied Rad Isotop.* 2000; 52(5):1107-1112.

7. Romm H, Wilkins RC, Coleman CN, Lillis-Hearne PK, Pellmar C, Livingston GK, Awa AA, Jenkins MS, Yoshida MA, Oestreicher U and Prasanna PG. Biological dosimetry by the triage dicentric chromosome assay: Potential implications for treatment of acute radiation syndrome in radiological mass casualties. *Radiat Res.* 2011; 175(3):397-404.

8. Flegal FN, Devantier Y, McNamee JP and Wilkins RC. Quickscan dicentric chromosome analysis for radiation biodosimetry. *Health Phys.* 2010; 98(2):276-281.

9. Flegal FN, Devantier Y, Marro I and Wilkins RC. Validation of QuickScan dicentric chromosome analysis for high throughput radiation biological dosimetry. *Health Phys.* 2012; 102(2):143-153.

10. García O, DiGiorgio M, Vallergera MB, Radl A, Taja M, Seoane A, De Luca J, Stuck M, Valdivia P, Lamadrid AI, González JE, Romero I, Mandina T, Pantelias G, Terzoudi G, Guerrero CC, Arceo C, Espinoza M, Oliveros N, Martínez W, DiTomasso MV, Méndez L, Puig R, Roy L, Barquinero JF. Interlaboratory comparison of dicentric

chromosomes assay using electronically transmitted images. *Rad Protec Dosim.* 2013; 154(1):18-25.

11. Livingston GK, Wilkins RC and Ainsbury EA. Pilot website to support international collaboration for dose assessments in a radiation emergency. *Radiat Meas.* 2011; 46(9):912-915.

12. Romm H, Ainsbury E, Barnard S, Barrios L, Barquinero JF, Beinke C, Deperas M, Gregoire E, Koivistoinen A, Lindholm C, Moquet J, Oestreicher U, Puig R, Rothkamm K, Sommer S, Thierens H, Vandersickel V, Vral A and Wojcik A. Automatic scoring of dicentric chromosomes as a tool in large-scale radiation accidents. *Mutat Res.* 2013; 756(1-2):174-183.

13. Romm H, Beinke C, Garcia O, DiGiorgio M, Gregoire E, Livingston G, Lloyd D, Martínez W, Moquet J, Sugarman S, Wilkins R and Ainsbury E. A new cytogenetic biodosimetry image repository for the dicentric assay. *Radiat Protec Dosim.* 2016; 172(1-3):192-200.

14. Gruel G, Gregoire E, Lecas S, Martin C, Roch-Lefevre S, Vaurijoux A, Voisin P, Voisin P and Barquinero JF. Biological dosimetry by automated dicentric scoring in a simulated emergency. *Radiat. Res.* 2013; 179(5):557-569.

15. Vaurijoux A, Gruel G, Gregoire E, Roch-Lefevre S, Voisin P, Martin C, Voisin P, Roy L and Barquinero JF. Automatic dicentric scoring a real option to be used in biological dosimetry. *Radiation Emergency Medicine.* 2015; 4(1):16-21.

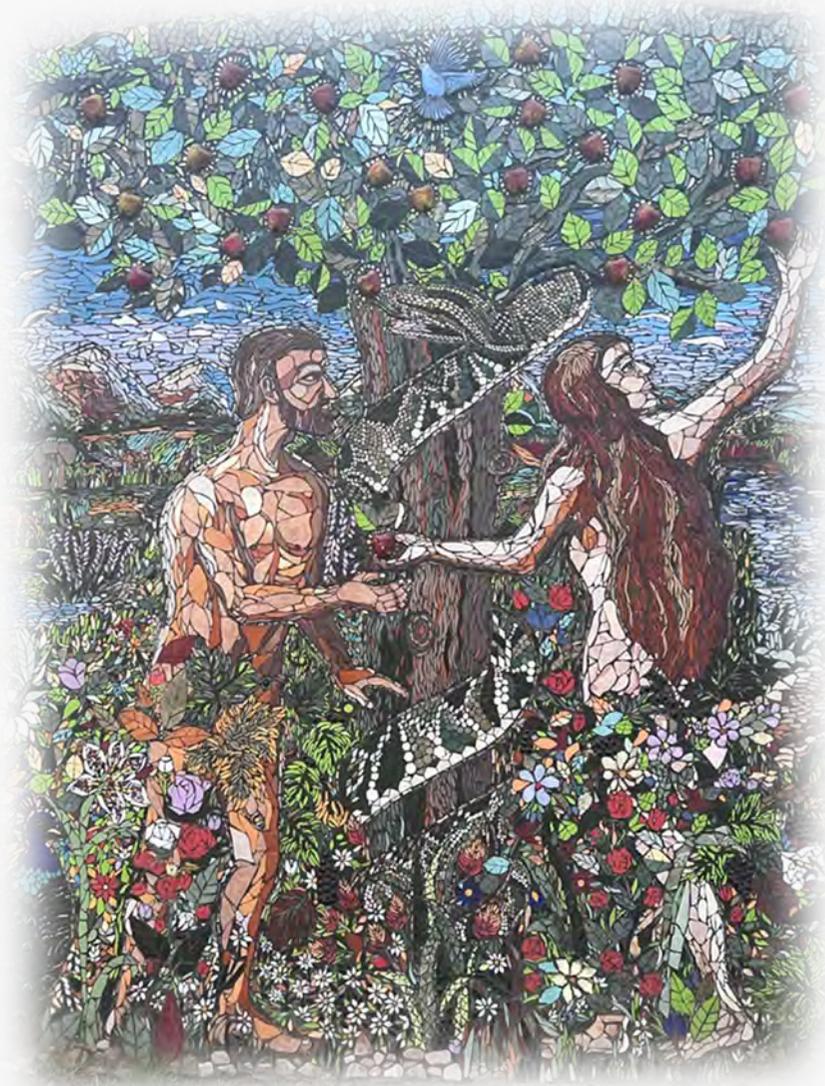
16. IAEA. Cytogenetic dosimetry: Applications in preparedness for and response to radiation emergencies: EPR-Biodosimetry. Vienna: International Atomic Energy Agency. 2011.

17. International Organization for Standardization (ISO). 19238. Radiation protection-performance criteria for service laboratories performing biological dosimetry by cytogenetics. ISO: Geneva, Suisse. 2014.

18. International Organization for Standardization (ISO). 21243. Radiation protection-performance criteria for laboratories performing cytogenetic triage for assessment of mass casualties in radiological or nuclear emergencies-general principles and applications to dicentric assay. I Geneva, Suisse. 2008.

19. Oestreicher U, Samaga D, Ainsbury E, Antunes AC, Baeyens A, Barrios L, Beinke C, Beukes P, Blakely WF, Cucu A, De Amicis A, Depuydt J, De Sanctis S, Di Giorgio M, Dobos K, Dominguez I, Ngoc Duy P, Espinoza ME, Flegal FN, Figel M, García O, Monteiro Gil O, Gregoire E, Guerrero-

- Carbajal C, Guclu I, Hadjidekova V, Hande P, Kulka U, Lemon J, Lidholm C, Lista F, Lumniczky K, Martinez-López W, Maznyk N, Meschini R, M'kacher R, Montoro A, Moquet J, Moreno M, Noditi M, Pajic J, Radl A, Ricoul M, Romm H, Roy L, Sabatier L, Sebasia N, Slabbert J, Sommer S, Stuck-Oliveira M, Subramanian U, Suto Y, Que T, Testa A, Terzoudi G, Vral A, Wilkins R, LusiYani Y, Zafiroopoulos D and Wojcik A. RENEB Intercomparisons applying the conventional dicentric chromosome assay (DCA). *Int J Radiat Biol.* 2017; 93(1):20-29.
- 20.** Ainsbury EA and Lloyd DC. Dose estimation software for radiation biodosimetry. *Health Phys.* 2010; 98(2):290-295.
- 21.** R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/2017>.
- 22.** Maritnez Angoa J. Análisis de dicéntricos en linfocitos humanos expuestos a radiación ionizante mediante el sistema automatizado y microscopio óptico. Tesis de Licenciatura. Universidad Autónoma del Estado de México (UAEMex). Facultad de Química. **2016**. 55pp.
- 23.** Lloyd DC, Edwards AA, Prosser JS, Barjaktarovic N, Brown JK, Horvat D, Ismail SR, Koteles GJ, Almassy Z and Sasaki MS. A collaborative exercise on cytogenetic dosimetry for simulated whole and partial body accidental irradiation. *Mutat. Res.* 1987; 179(2):197-208.
- 24.** Roy L, Buard V, Delbos M, Durand V, Paillole N, Grégoire E and Voisin P. International intercomparison for criticality dosimetry: the case of biological dosimetry. *Radiat Prot Dosimetry.* 2004; 110(1-4):471-476.
- 25.** Di Giorgio M, Barquinero F, Vallerga MB, Radl A, Taja M, Seoane A, De Luca J, Stuck Oliveira M, Valdivia P, García Lima O, Lamadrid AI, González JE, Romero Aguilera I, Mandina Cardoso T, Guerrero Carbajal C, Arceo Maldonado C, Espinoza ME, Martínez López W, Méndez Acuña L, Di Tomasso MV, Roy L, Lindholm C, Romm H, Güclü I and Lloyd DC. Biological dosimetry intercomparison exercise: an evaluation of triage and routine mode results by robust methods. *Radiat Res.* 2011; 175(5):638-649.
- 26.** Vaurijoux A, Gregoire E, Roch-Lefevre S, Voisin P, Voisin P, Martin C, Voisin P, Roy L and Gruel G. Detection of partial-body exposure to ionizing radiation by the automatic detection of dicentrics. *Radiat Res.* 2012; 178(4):357-364.
- 27.** Loerch T, Wittler C, Stephan G and Bille J. An automated chromosome aberration scoring system, in: C. Lundsteen, J. Piper (Eds.), *Automation of cytogenetics*, Springer Verlag, Berlin. 1989;19-30.
- 28.** Wojcik A, Lloyd DC, Romm H and Roy L. Biological dosimetry for triage casualties in a large-scale radiological emergency: Capacity of the EU member states. *Radiat Prot Dosim.* 2010; 138(4):397-401.
- 29.** Maznyk NA, Wilkins RC, Carr Z and Lloyd DC. The capacity, capabilities and needs of the WHO BioDoseNet member laboratories. *Radiat Prot Dosim.* 2012; 151(4):611-620.
- 30.** Baciu F, Buglova E, Martincic R, Spiegelberg Planer R, Stern W and Winkler G. Incident and emergency centre of the IAEA. *Health Phys.* 2010; 98(6):779-783.



ARTÍCULO DE REVISIÓN
***Regulación alimentaria en los entornos
escolares en México: avances y desafíos***

Vitromural en el panteón municipal de Zacatlán, Puebla, México.
Imagen propiedad de José Víctor Calderón Salinas.

ARTÍCULO DE OPINIÓN

REGULACIÓN ALIMENTARIA EN LOS ENTORNOS ESCOLARES EN MÉXICO: AVANCE Y DESAFÍOS

Corin Hernández Palafox*

*Centro de Investigación en Evaluación y Encuestas, Instituto Nacional de Salud Pública. Cuernavaca, Morelos, México
Autor de correspondencia E: corinpalafox@gmail.com

RESUMEN

En México, han entrado en vigor nuevos lineamientos sobre la preparación, distribución y venta de alimentos y bebidas en todas las escuelas del Sistema Educativo Nacional. Estas disposiciones refuerzan acciones previas del gobierno para enfrentar el problema del sobrepeso y la obesidad. Entre las medidas más destacadas están la prohibición de alimentos ultraprocesados con bajo valor nutricional y la responsabilidad compartida de autoridades educativas y sanitarias para asegurar su cumplimiento. Su implementación implicará diversos desafíos, especialmente para lograr su aplicación en todos los niveles educativos. Aunque aún queda mucho por hacer, esta regulación constituye un paso importante hacia la creación de entornos escolares más saludables.

PALABRAS CLAVE

regulación,
alimentación,
productos ultraprocesados,
escuelas,
México

ABSTRACT

In Mexico, new guidelines have come into force regarding the preparation, distribution, and sale of food and beverages in all schools within the National Education System. These regulations reinforce previous government actions to address the problem of overweight and obesity. Among the most notable measures are the prohibition of ultra-processed foods with low nutritional value and the shared responsibility of educational and health authorities to ensure compliance. Their implementation will involve various challenges, particularly in achieving enforcement across all educational levels. Although much remains to be done, this regulation represents an important step toward creating healthier school environments.

KEYWORDS

regulation,
nutrition,
ultra-processed foods,
schools,
Mexico

A partir del 29 de marzo de 2025, en México entraron en vigor los nuevos “*Lineamientos a los que deberán sujetarse la preparación, distribución y expendio de los alimentos y bebidas preparados, procesados y a granel, así como el fomento de estilos de vida saludable, dentro de toda escuela del Sistema Educativo Nacional*”. Estos lineamientos prohíben expresamente la venta de productos que contengan sellos de advertencia. La norma aplica para todas las escuelas, tanto públicas como privadas, desde el nivel básico hasta el superior.

En un país como México, donde actualmente el 36.5 % de los escolares, el 40 % de los adolescentes (1) y el 74.5 % de los adultos (2) presentan sobrepeso u obesidad, estos lineamientos sin duda vienen a complementar y reforzar las acciones implementadas por el gobierno para mitigar y reducir esta problemática. Entre estas acciones destacan el etiquetado frontal de alimentos y bebidas —que utiliza sellos octagonales, visibles y claros, para advertir cuando un producto contiene un exceso de calorías, azúcares, grasas saturadas, grasas trans o sodio— y el impuesto a las bebidas azucaradas, cuya finalidad es desincentivar su consumo.

En el entorno escolar, estos lineamientos constituyen un marco regulatorio integral que promueve la educación nutricional, fomentan la actividad física y limitan el acceso a productos que contribuyen al desarrollo del sobrepeso y obesidad. Asimismo, esta regulación responde a las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud (3) y la Organización Panamericana de la Salud para implementar políticas, leyes, reglamentos e intervenciones efectivas, particularmente en la mejora de los entornos escolares relacionados con la alimentación y la actividad física (4).

Diversos estudios han demostrado una relación directa entre el consumo de productos procesados y

ultraprocesados y un mayor riesgo de obesidad, (5) así como de enfermedades crónicas (6,7). Además, se ha comprobado que la exposición a la publicidad y comercialización de estos productos está asociada con un aumento significativo en su ingesta, preferencia y solicitud de compra por parte de niñas, niños y adolescentes. Limitar su publicidad y disponibilidad en los entornos escolares puede reducir su ingesta y mejorar la salud infantil (8).

Los alimentos ultraprocesados son productos que han sido modificados mediante técnicas industriales, incorporando ingredientes artificiales, como colorantes, saborizantes y conservadores. En general, presentan un alto contenido en azúcar, sal o grasas (saturadas o trans), lo que incrementa su densidad energética y palatabilidad, pero reduce su valor nutricional, ya que contienen bajo aporte de fibra, vitaminas y minerales (9).

En comparación con los lineamientos emitidos en 2010, los nuevos lineamientos establecen ocho acciones prioritarias:

1. Prohibición de la venta de alimentos ultraprocesados y con bajo valor nutricional, identificados con sellos de advertencia en el etiquetado (Figura 1).
2. Fomento del consumo de agua simple potable.
3. Capacitación y orientación a la comunidad educativa, principalmente al personal responsable de cooperativas para priorizar la oferta y consumo de alimentos saludables y locales.
4. Incorporación del eje de Vida Saludable en la currícula escolar.
5. Promoción de la actividad física.
6. Sistema de seguimiento y evaluación para monitorear y evaluar la implementación de estos lineamientos.
7. Emisión de una estrategia de comunicación para informar y sensibilizar a la comunidad escolar.



Figura 1. Etiquetado de advertencia. Imagen tomada del Portal del Instituto Nacional de Salud Pública (INSP) [Internet]. 2025 [citado 11 de junio de 2025]. Disponible en: <https://www.insp.mx/nutricion-y-salud/notas>

8. Responsabilidad compartida para la aplicación y vigilancia de estos lineamientos a cargo de las autoridades escolares en coordinación con las instancias educativas y sanitarias, con el fin de asegurar su cumplimiento y sancionar incumplimientos.

Adicionalmente, se busca que los alimentos que se ofrezcan en los entornos escolares sean económicamente accesibles, generen un bajo impacto ambiental —es decir, que produzcan menos contaminación y residuos— y respeten las tradiciones culinarias locales.

Aunque solo han transcurrido tres meses desde su entrada en vigor, la implementación de estos lineamientos representa un paso más en la lucha contra los entornos obesogénicos y en la reducción de la disponibilidad de productos con sellos de advertencia en el entorno escolar. Una de sus principales fortalezas radica en la prohibición explícita de estos productos, así como en la asignación de una responsabilidad compartida e interinstitucional para su aplicación, lo que refuerza el compromiso de las autoridades involucradas con su cumplimiento efectivo.

No obstante, como ocurre con toda nueva política, aún existen vacíos sobre cómo se llevarán a cabo algunas de las acciones propuestas. Su aplicación enfrentará diversos desafíos para garantizar el cumplimiento en todos los niveles educativos, y no solo en el nivel básico, que es a donde actualmente se percibe que están dirigidos los lineamientos.

Para lograr una implementación efectiva, será necesario establecer mecanismos de evaluación y un sistema de monitoreo constante, lo cual requerirá la asignación de recursos, tanto financieros como humanos, que de por sí ya son limitados. Frente a este escenario, se deberá fomentar la coordinación interinstitucional, aprovechar herramientas digitales de bajo costo —como bases de datos en línea y sistemas automatizados— que faciliten la recopilación

y análisis de información sin requerir grandes equipos humanos, y establecer indicadores claros y medibles.

Asimismo, la capacitación y orientación al personal de las cafeterías y/o de quienes están a cargo de las tiendas escolares será una labor titánica, ya que deben modificar radicalmente la oferta de alimentos y rediseñar los menús. Para abordar este reto, es clave implementar programas de formación continua que incluyan talleres, supervisión, acompañamiento e incentivos. Del mismo modo, será fundamental que la estrategia de comunicación planteada en las acciones prioritarias de estos lineamientos logren sensibilizar a la mayoría de los docentes, estudiantes y padres de familia.

En particular, estos últimos son actores clave para impulsar los cambios en los hábitos alimentarios de niñas, niños y adolescentes, especialmente en los casos en que los alumnos llevan refrigerio o lunch desde casa. Por ello, será esencial que las familias se alineen con los lineamientos y actúen de forma congruente con el objetivo de reforzar un entorno escolar saludable.

Además, será necesario continuar con el trabajo multisectorial para minimizar y regular la venta de productos ultraprocesados en las cercanías de las escuelas, así como en la búsqueda de acciones para crear entornos saludables también en las familias y comunidades.

Conclusión

Sin duda, aún queda mucho por hacer en la lucha contra el problema de obesidad; sin embargo, el avance que representa esta nueva regulación en los entornos escolares constituye un paso más para consolidar y coordinar los esfuerzos previamente emprendidos. Su adecuada implementación será clave para crear entornos escolares más saludables y sostenibles. 

Referencias

1. Shamah-Levy T, Gaona-Pineda EB, Cuevas-Nasu L, Valenzuela-Bravo DG, Morales-Ruán MC, Rodríguez-Ramírez S, *et al.* Sobrepeso y obesidad en población escolar y adolescente. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2024 [citado 7 jun 2025];66(4):404-13. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/15842>
2. Barquera S, Hernández-Barrera L, Oviedo-Solís C, Rodríguez-Ramírez S, Monterrubio-Flores E, Trejo-Valdivia B, *et al.* Obesidad en adultos. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2024 [citado 7 jun 2025];66(4):414-22. Disponible en: <https://saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/15863>

3. Organización Mundial de la Salud. Alimentación sana [Internet]. Ginebra: WHO; [citado 8 jun 2025]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/healthy-diet>
4. Organización Panamericana de la Salud. Prevención de la obesidad [Internet]. Washington, D.C.: PAHO; [citado 8 jun 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/temas/prevencion-obesidad>
5. Martí A, Calvo C, Martínez A. Consumo de alimentos ultraprocesados y obesidad: una revisión sistemática. *Nutr Hosp* [Internet]. 2021 feb [citado 9 jun 2025];38(1):177-85. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112021000100177
6. Popkin BM. El impacto de los alimentos ultraprocesados en la salud. 2030. Alimentación, agricultura y desarrollo rural en América Latina y el Caribe, No. 34. Santiago de Chile: FAO; 2020.
7. Díaz MC, Glaves A. Relación entre consumo de alimentos procesados, ultraprocesados y riesgo de cáncer: una revisión sistemática. *Rev Chil Nutr* [Internet] 2020 sep [citado 8 jun];47(5):808-21. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75182020000500808
8. Boyland E, McGale L, Maden M, Hounsome J, Boland A, Jones A, *et al.* Association of food and nonalcoholic beverage marketing with children and adolescents' eating behaviors and health: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatr.* 2022;176(10):e221037.
9. Organización Panamericana de la Salud. Alimentos ultraprocesados ganan más espacio en la mesa de las familias latinoamericanas [Internet]. 2019 oct 23 [citado 11 jun 2025]. Disponible en: <https://www.paho.org/es/noticias/23-10-2019-alimentos-ultraprocesados-ganan-mas-espacio-mesa-familias-latinoamericanas>



ARTÍCULO DE REVISIÓN
IA generativa: tres
herramientas para explorar

Imagen creada con Bing, disponible en <https://th.bing.com/th/id/OIG3.nZns9Lr0dunj1xFwJeYi?w=1024&h=1024&rs=1&pid=ImgDetMain>

ARTÍCULO DE REVISIÓN

IA GENERATIVA: TRES HERRAMIENTAS PARA EXPLORAR

Rosa María Lozano Ortigosa

Editora de Estilo de la REB

Correo E: rosamaria_lozano@hotmail.com

RESUMEN

Gracias a los avances en el desarrollo de la Inteligencia Artificial (IA), se han producido herramientas sorprendentes que tienen aplicaciones en campos que van desde la industria o la educación hasta la investigación. En este trabajo se revisan y evalúan algunas funciones de NotebookLM, Perplexity, y Gemini IA, tres herramientas de IA que han sido consideradas como apoyos de utilidad en la educación y la investigación. En general, las tres herramientas mostraron un desempeño positivo y cada una sobresalió de manera específica en funciones particulares. Por lo tanto, en caso de estar interesados en utilizarlas, los usuarios deben elegir la herramienta o herramientas que mejor respondan a sus necesidades.

PALABRAS CLAVE

NotebookLM,
Perplexity,
Gemini IA

ABSTRACT

Thanks to advances in the development of Artificial Intelligence (AI), surprising tools, with applications in fields ranging from industry and education to research, have been developed. In this paper, some features of NotebookLM, Perplexity, and Gemini AI, three AI tools that have been considered useful aids in education and research, are being reviewed and evaluated. Overall, all three tools performed positively, and each excelled in specific functions. Therefore, users who are interested in using any of them should choose the tool or tools that best meet their needs.

KEYWORDS

NotebookLM,
Perplexity,
Gemini IA

Introducción

La inteligencia artificial (IA) tiene presencia cotidiana en múltiples actividades de la vida actual. Entre algunas de sus aplicaciones más conocidas

están los asistentes virtuales como Siri o Alexa, los asistentes de navegación como Google Maps o Waze, los Chatbots que ofrecen asistencia al usuario

o al consumidor 24/7, las herramientas que permiten gestionar y filtrar las solicitudes de soporte técnico y que dan respuesta automática a los casos rutinarios o canalizan los casos complejos a un experto humano. También están las herramientas que analizan en tiempo real el comportamiento de los usuarios de redes sociales y portales comerciales, entre otros, para ofrecer servicios y productos personalizados, o las aplicaciones que analizan millones de transacciones en tiempo real y que mediante lo que se conoce como *machine learning* identifican posibles actividades fraudulentas y lanzan alertas automáticas que, en muchas ocasiones, evitan pérdidas financieras a los usuarios. Aunque estos usos de la IA son asombrosos, no se comparan con la posibilidad de usar IA de manera creativa.

La inteligencia artificial generativa (IA generativa) es sorprendente porque no sólo analiza y clasifica datos, sino que puede crear nuevos contenidos a partir de datos existentes. Este contenido va desde producir un texto bien organizado y coherente hasta generar imágenes o audio. Por esta razón, este tipo de IA está siendo usada en muchos ámbitos del quehacer humano, la educación entre ellos. Herramientas como las presentadas en esta colaboración, pueden potenciar de manera significativa las habilidades de estudiantes, docentes, y profesionales de diferentes áreas. No obstante, su uso indiscriminado no está exento de riesgos en términos de su eficacia como instrumentos de apoyo.

Para esta contribución se usaron, de manera individual y combinada, las siguientes IAs: NotebookLM, Perplexity, y Gemini IA (Fig. 1). Es importante mencionar que las IAs antes mencionadas tienen algunas prestaciones similares, pero cada una de ellas tiene funciones y aplicaciones particulares. También se debe mencionar que en todos los casos se usaron las versiones libres o “Beta” de las IAs; se

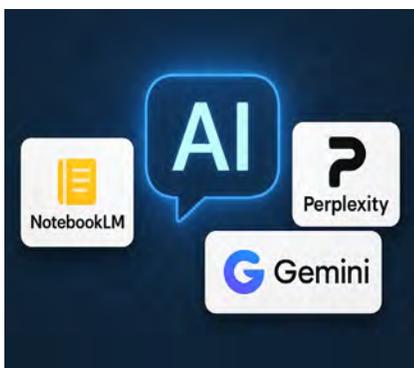


Figura 1. Herramientas de IA usadas en este trabajo. Imagen generada por Copilot con el prompt: “Por favor genera una imagen que sugiera el uso de IA y que incluya los siguientes elementos: NotebookLM, Perplexity, Gemini IA.”

<https://copilot.microsoft.com/shares/JxyXwTGyA8KenPrvEUXmH>

entiende que las versiones de pago tienen mayor capacidad o funciones adicionales. Características y prestaciones aparte, es importante mencionar que la

calidad de la respuesta de la herramienta depende, en mucho, de la precisión de las instrucciones (*prompts*) que se le den. Esto se puede observar en la Tabla 1, donde se muestra cómo un *prompt* puede generar un material “genérico” o uno más detallado.

Características de las herramientas utilizadas

NotebookLM, la biblioteca personal. La característica principal de NotebookLM es que extrae y resume información sólo de las fuentes que el usuario suministra. Puede analizar y resumir la información de hasta 50 fuentes de diversos tipos de manera simultánea. Acepta materiales de diversos formatos: archivos en Word o PDF, presentaciones (Power Point o equivalentes), URLs, (*Uniform Resource Locator*) de sitios de Internet, audios y videos (materiales de YouTube, por ejemplo) con los que de manera automática crea un resumen general inicial y posteriormente elabora el producto del tipo y con las características que el usuario le solicite. Los materiales creados por NotebookLM siempre son coherentes, aún y cuando la información provenga de varias fuentes (1).

Notebook puede crear resúmenes detallados, guías de estudio, líneas de tiempo, o mapas mentales, incluso puede producir una charla (podcast) en la que dos personas discuten el contenido de los materiales suministrados. Una función novedosa de este podcast permite a los usuarios "unirse a la conversación" haciendo preguntas o dirigiendo la discusión en tiempo real. Los podcasts pueden descargarse para escucharse sin conexión a Internet (2).

En la función de guía de estudio, NotebookLM ofrece preguntas y respuestas basadas en los materiales suministrados, pero también propone preguntas adicionales que pueden detonar el interés del usuario por ahondar en el tema o complementar la investigación expandiendo los alcances del trabajo. Las fuentes originales y los productos generados a partir de las instrucciones del usuario pueden integrarse en archivos llamados “cuadernos” y, si el usuario lo desea, pueden convertirse en fuentes de consulta futura. El hecho de que NotebookLM sólo trabaje con las fuentes suministradas por el usuario, permite mantener el control sobre el universo consultado y añade confiabilidad al producto que NotebookLM produce. Por esta misma razón, resulta una excelente herramienta para organizar las notas o apuntes personales (3,4).

Un detalle para considerar es que, aunque los resúmenes o ensayos producidos por NotebookLM contienen citas referenciadas a los materiales seleccionados y se pueden consultar sin “salir” del cuerpo del texto (basta con posicionar el cursor

sobre el número correspondiente a la cita), pero al exportar el documento a Word (es la única opción), las referencias desaparecen.

Perplexity, buscador especializado. Perplexity es un motor de búsqueda avanzada diseñado para responder de manera directa y documentada las preguntas de los usuarios. A diferencia de los recursos de búsqueda tradicionales que ofrecen una lista de enlaces que el usuario debe consultar y aceptar o descartar, Perplexity localiza en tiempo real información suficiente para contestar la pregunta que se le ha planteado e incluye la lista de las fuentes consultadas. Perplexity puede comparar y presentar múltiples perspectivas sobre un tema y presenta su respuesta de manera organizada y coherente; además, en su respuesta incluye las citas a las fuentes consultadas, mismas que se pueden revisar sin “salir” del cuerpo del texto (basta con posicionar el cursor sobre el número correspondiente a la cita y Perplexity muestra la referencia y el fragmento de donde se tomó la información citada). Este sistema

(citas directas que pueden ser verificadas fácilmente) reduce el riesgo de que la herramienta incluya resultados incorrectos o engañosos (imprecisiones conocidas como “alucinaciones”) que se presentan como consecuencia de búsquedas extensivas en la web (5,6).

Además de la respuesta generada por Perplexity, la herramienta muestra una serie de preguntas que estimulan al usuario a profundizar su investigación o a extender los alcances de la misma. Una característica muy apreciada de esta herramienta es que los documentos se pueden exportar en formato Word o PDF, y las citas se conservan con toda su funcionalidad. El usuario puede compartir estos materiales mediante enlaces a Perplexity o guardar las consultas en la herramienta misma en archivos llamados “Espacios”. Un aspecto que limita el alcance de esta herramienta es que, aunque busca información en todos los formatos, sólo acepta que se le “carguen” documentos en Word o PDF (7).

Herramienta	Fortaleza Principal	Ideal para	Otras Características
NotebookLM	Organización y síntesis	Escritores, estudiantes	Integra documentos y notas, propone ideas, adapta respuestas al contenido
Perplexity	Búsqueda precisa contextualizada	Curiosos Investigadores, docentes	Cita fuentes en tiempo real, permite seguir hilos de preguntas, interfaz limpia, clara, sin distracciones, y centrada en el usuario
Gemini IA	Análisis multimodal	Creativos, desarrolladores, docentes	Procesa texto/código/imagen, multiplataforma, fuertemente integrada al ecosistema de Google. Disponible en Apps móviles y navegador

Tabla 1. Comparación de las características y funcionalidades de NotebookLM, Perpleity, y Gemini IA. Material elaborado por Copilot con el *prompt*: “Por favor elabora una tabla comparativa de las características de NotebookLM, Perplexity, y Gemini IA”. La tabla muestra la calidad de la información producida con relación al *prompt*: la información en negro corresponde la información contenida en la primera versión de la tabla (muy escueta); la información en tono marrón muestra lo que Copilot agregó cuando se le pidió que “enriqueciera la tabla comparativa con otras características de las herramientas.” El texto tachado fue omitido en la segunda versión de Copilot. <https://copilot.microsoft.com/shares/Q1Fmpb3GvrvKYee1fzGqK>.

La combinación de estas características: selección de fuentes especializadas, la posibilidad de contrastar diferentes argumentos, presentar la respuesta en un texto coherente, y la inclusión de citas de manera precisa, es de gran ayuda para trabajos de investigación académica o profesional. Es importante men-

cionar que las citas se conservan cuando se exportan los documentos a Word o PDF.

Gemini IA, integrador de funciones. Gemini IA, es una herramienta más de Google y está estrechamente vinculado a otras aplicaciones de Google Workspace (Gmail, Docs, Sheets, Meet, Chat, Vids

y Drive), funcionalidad que puede ser muy útil para algunos usuarios. Gemini IA puede analizar y extraer datos de un gran número de fuentes y presentar el resultado en el formato que el usuario le solicite (resúmenes, listado de conceptos clave, glosarios, cuadros sinópticos, tablas, entre otros) y también puede producir un podcast similar al que ofrece Notebook LM. Los documentos que Gemini IA genera pueden ser informes extensos y exhaustivos o una síntesis que cubra sólo los aspectos relevantes del material consultado, todo depende de lo que se le solicite. Una característica interesante de Gemini IA es que puede adaptar el lenguaje y el tono de sus reportes para diferentes audiencias (infantes o estudiantes de diferentes grados, por ejemplo), esta característica puede ser muy útil para los docentes. Gemini IA también puede generar guías de estudio que incluyan respuestas “muestra” que pueden ser usadas como apoyo del aprendizaje. La versatilidad del tipo de materiales que la herramienta puede producir es basta ya que ha mostrado una alta adherencia a las instrucciones o *prompts* de los usuarios (8,9).

Finalmente, Gemini IA incorpora funciones que son de utilidad muy particular para los docentes: puede generar propuestas de plan de clase, sugerir actividades de apoyo al aprendizaje e incluso elaborar propuestas de exámenes. Además de lo anterior, en combinación con las herramientas de Google Workspace, Gemini IA puede gestionar buena parte del trabajo administrativo que los docentes deben llevar a cabo (10).

Metodología

Para empezar, se pidió a Perplexity que buscara de cinco a diez referencias de tipo académico o científico, de preferencia orientados a la divulgación, que trataran un asunto en particular. Perplexity encontró 5 materiales que cumplían a cabalidad con las instrucciones y cinco más provenientes de materiales especializados y justificó brevemente su selección. Ya se tenían seleccionadas dos fuentes para realizar el trabajo, pero se pidieron otras más con el propósito de poner a prueba las capacidades de las herramientas. Se revisaron las sugerencias y la mayoría fueron adecuadas para el trabajo; de hecho, Perplexity mencionó las dos fuentes que ya se tenían preparadas para el trabajo. Este fue el material base con el que se alimentó a las herramientas.

No fue posible usar exactamente el mismo material con las tres herramientas porque, como se explicó anteriormente, no todas aceptan que se les alimente con materiales de ciertos formatos u orígenes. Se usó el mismo material para alimentar a Notebook

LM y a Perplexity; en el caso de Gemini IA, se suministraron los materiales que se pudieron obtener en PDF (la versión gratuita de Gemini IA no admite otros formatos) y, para compensar, se le pidió que buscara fuentes académicas que definieran el concepto propuesto y se revisaron sus propuestas; entonces, con las referencias aceptadas y el material suministrado, se le pidió que hiciera el trabajo que se describe el *prompt* que sigue a continuación, y que fue el mismo para las tres herramientas:

“Por favor elabora un documento que resuma y contraste las hipótesis que se presentan en las fuentes anteriores. Utiliza un lenguaje académico, pero no demasiado técnico. Define o explica los conceptos cruciales para entender el contenido. Si es necesario, utiliza ejemplos para clarificar los conceptos”.

Resultado

Las tres herramientas produjeron documentos congruentes y coherentes, las tres incluyeron información relevante y explicaron algunos de los términos cruciales para entender el tema, tal y como se les indicó en el *prompt*. Tanto Notebook LM como Perplexity incluyeron citas directas; como era de esperarse, Perplexity hizo mejor trabajo con las citas e incluyó la lista de referencias al final del documento. El lenguaje usado en todos los casos fue académico; pero la estructura de los textos se asemeja más a notas que a un resumen o ensayo. Eso sí, las notas están muy bien organizadas y pueden ser la base para desarrollar un artículo o ensayo. Los resúmenes de audio o *podcasts* producidos por NotebookLM y Gemini IA (recordar que Perplexity no tiene esta función) fueron bastante parecidos; ambos productos presentaron el material de manera coherente e interesante. Las guías de estudio y las preguntas adicionales fueron diferentes, pero igual de valiosas.

Se exploró la función de Gemini IA para adaptar los productos para audiencias de diferentes edades o niveles académicos, o como si los hubieran producido personas con diferentes grados de conocimiento sobre el tema, desde profesores de cierto nivel académico hasta expertos en la materia (doctores o investigadores del área). En este caso, la herramienta produjo materiales muy interesantes, adaptando el lenguaje, y los ejemplos o metáforas utilizadas para explicar el contenido. Merece particular atención que la adaptación de los materiales para un grupo de infantes de entre 7 y 10 años fue muy positiva. Se intentó algo similar con las otras herramientas, pero su desempeño no fue tan satisfactorio en este rubro. Obviamente, esta función está directamente orientada al apoyo a la docencia.

Conclusión

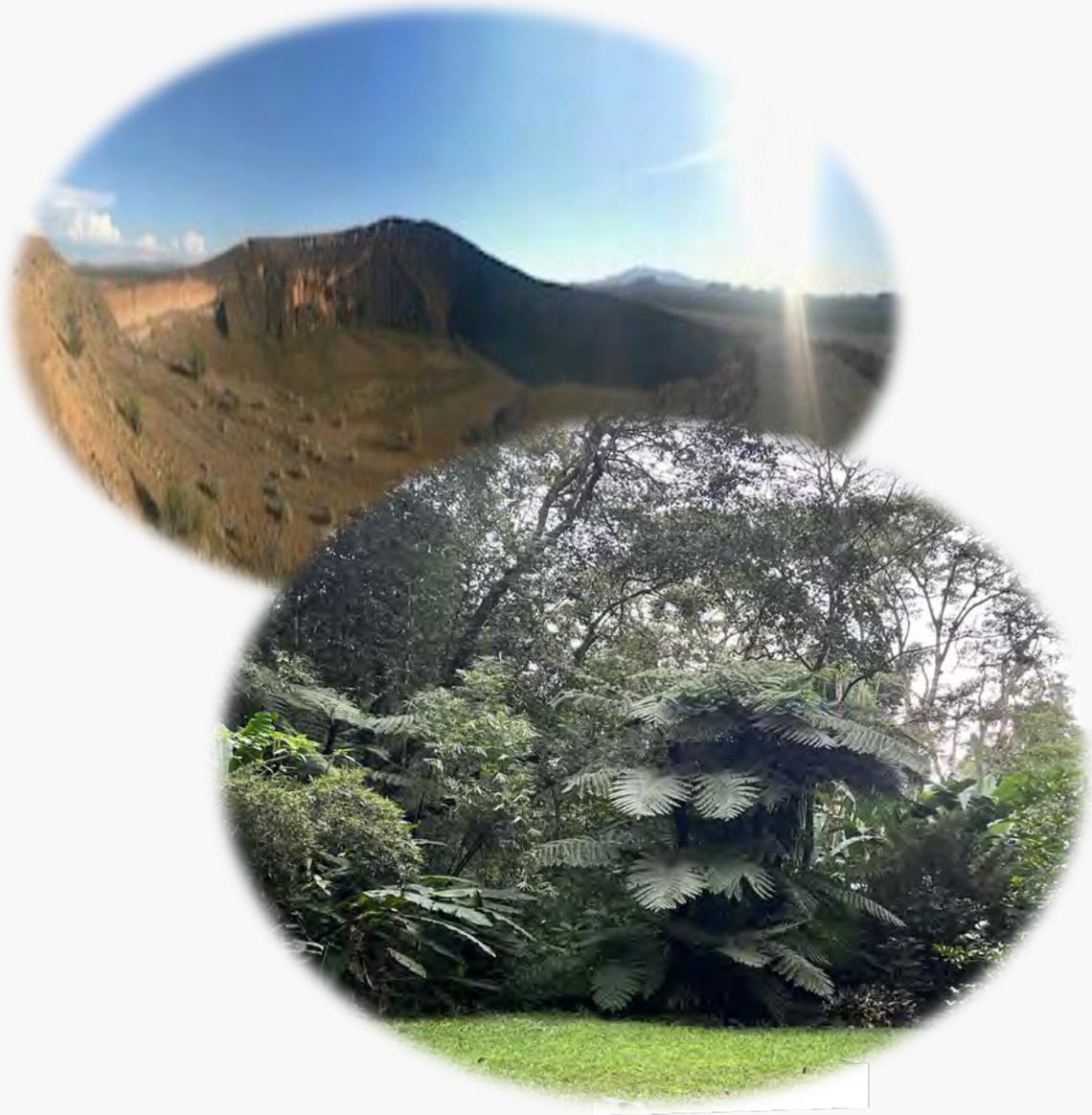
Las tres herramientas, NotebookLM, Perplexity, y Gemini IA, ofrecen ayuda para analizar y sintetizar materiales extensos o cuando se desea complementar o comparar argumentos provenientes de diferentes fuentes. Algunos formatos de salida para los materiales (podcasts, mapas mentales y tablas sintéticas), contribuyen a tener una visión rápida de los temas tratados. Los podcasts son un recurso especialmente interesante ya que se pueden descargar y escuchar mientras se realizan otras actividades. Esta información puede contribuir a diseñar una mejor ruta de trabajo (ya sea estudio o investigación) para quien quiere obtener conocimiento sobre algún tema.

Vale la pena mencionar que se pueden crear materiales sorprendentes combinando NotebookLM y Gemini IA: se toma el producto creado en una herramienta y se rehace en la otra (11). Sin embargo, la idoneidad del material que produzcan estas herramientas dependerá de dos elementos: la pertinencia y calidad de las fuentes suministradas a la aplicación y la precisión de las instrucciones (*prompts*) dadas. Finalmente, no se debe perder de vista que estas herramientas de IA pueden ser un gran apoyo para el usuario; pero, aunque los materiales que ofrecen estén muy bien elaborados, no pueden sustituir al estudio o investigación detallada de un tema.



Referencias

1. Reseña de NotebookLM: El futuro de la investigación al descubierto [Internet] UNITE.AI abril 5, 2025. [Citado 3 junio 2025] Disponible en <https://www.unite.ai/es/notebooklm-review/>
2. CNET Your guide to a better future [Internet] [Citado 3 junio 2025] Disponible en <https://www.cnet.com/tech/services-and-software/notebooklm-is-my-all-time-favorite-ai-tool-and-its-new-features-make-it-even-better/>
3. Alberto Grájeda NotebookLM para estudiantes [Internet] [Citado 3 junio 2025] Disponible en <https://www.youtube.com/watch?v=TPEp-IMsv8w>
4. Alberto Grájeda Uso de NotebookLM en educación [Internet] [Citado 3 junio 2025] Disponible en https://www.youtube.com/watch?v=On-xM0sx_ow
5. Revisión de Perplexity AI: ¿Deshazte de Google y ChatGPT para siempre? [Internet] UNITE.AI 28 agosto, 2024 [Citado 3 junio 2025] Disponible en <https://www.unite.ai/es/perplejidad-ai-revisi%C3%B3n/>
6. Aaron S. BitDegree Reseña de Perplexity AI [Internet] [Citado 3 junio 2025] Disponible en <https://es.bitdegree.org/ai/resena-de-perplexity-ai>
7. megaprofe Educación 3.0 3 motivos por los que te conviene conocer Perplexity [Internet] [Citado 3 junio 2025] Disponible en <https://megaprofe.es/3-motivos-por-los-que-te-conviene-conocer-perplexity/>
8. Imran, M., Almusharraf, N. Google Gemini como herramienta educativa de IA de próxima generación: una revisión de la tecnología educativa emergente. [Internet] *Smart Learn. Environ.* 11, 22 (2024). [Citado 3 junio 2025] Disponible en <https://doi.org/10.1186/s40561-024-00310-z>
9. Apunta estas 20 formas de usar Gemini para sacarle el máximo partido en el aula [Internet] [Citado 3 junio 2025] Disponible en <https://www.educaciontrespuntocero.com/noticias/usar-gemini-en-el-aula/>
10. Miguel Baena Probé Gemini 2.5 con NotebookLM |Casos REALES que puedes aplicar tú mismo [Internet] [Citado 3 junio 2025] Disponible en https://www.youtube.com/watch?v=hAGsON_IzQo



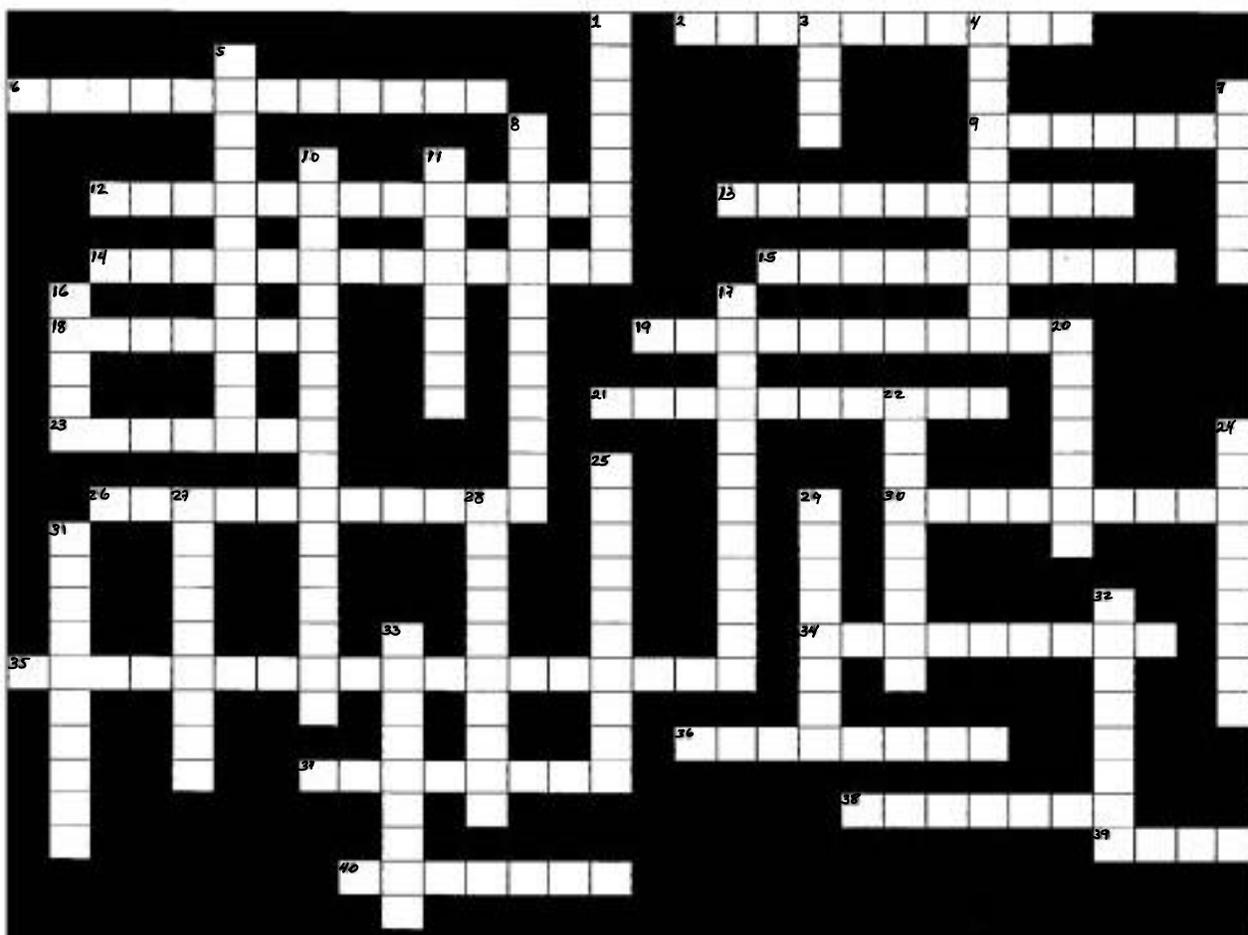
OTRAS COMUNICACIONES
CRUCIBIOQ
Fotosíntesis

Imagen superior: Reserva de la Biosfera El Pinacate, Puerto Peñasco, Sonora. Imagen inferior: Helechos del bosque de niebla en Coatepec Veracruz. Imágenes propiedad de José Víctor Calderón Salinas

CRUCIBIOQ®

FOTOSÍNTESIS

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



HORIZONTALES

2. Metabolito que es intermediario de un camino alterno del ciclo de los ácidos tricarbónicos; este camino es muy activo durante la germinación de semillas oleaginosas, produce sacarosa por la vía de la gluconeogénesis.
6. Organismos que transforman la energía de los alimentos que consumen y la utilizan para sintetizar sus propias moléculas.
9. Compartimento del cloroplasto donde se produce y acumula el ATP producto de la fotofosforilación.
12. Cuproproteína que es parte de la cadena de transportadores de electrones entre los fotosistemas II al I.
13. Compuestos que absorben luz a longitudes de onda específicas. Los más abundantes en las plantas superiores son las clorofilas.
14. Componente del fotosistema II, acepta electrones de la feofitina para transformarse en plastoquinol.
15. Organelos presentes en todas las células vegetales, en donde se realiza la síntesis de aminoácidos esenciales, flavinas, tiamina y vitaminas A, C, E y K.
18. Molécula indispensable, es producida por la fotosíntesis de cianobacterias, algas y plantas superiores.
19. Organelo de la célula vegetal que posee DNA que le permite codificar algunas proteínas, ribosomas para la traducción de RNA mensajeros y es donde se realiza la fotosíntesis.
21. Organismos que obtienen la energía a partir de la luz solar.
23. Nombre trivial con el que se designa a la enzima ribulosa 1,5-bisfosfato carboxilasa o RuBP carboxilasa/oxigenasa que cataliza la incorporación de CO₂ a la ribulosa 1,5-bisfosfato, para dar lugar a dos moléculas de 3-fosfoglicerato.
26. Tetrapirroles de cadena abierta, son los pigmentos captadores de luz en las algas rojas.
30. La atmósfera _____ se inició con las primeras bacterias fotosintéticas hace 3500 millones de años.
34. Reacciones en las que se realiza la oxidación fotoquímica del agua y que liberan O₂, protones y

los electrones que se usarán para reducir al NADP⁺.

35. Moléculas implicadas en la captación de fotones y en la transferencia electrónica en las bacterias fotosintéticas.
36. Herbicida que se reduce por el fotosistema I pero que se reoxida por oxígeno ocasionando la síntesis de los radicales superóxido e hidroxilo, los cuales son responsables de la muerte de la planta por destruir sus membranas.
37. Mediante el bombeo de estas partículas sub-atómicas, se genera una fuerza protón-motriz que por acción del complejo CF₀ CF₁ impulsa la síntesis de ATP.
38. Partículas luminosas que forman un haz, su energía está relacionada con la frecuencia de la luz según la Ley de Plank ($E = hv$; constante de Plank x frecuencia).
39. Es el donador inicial de los electrones en plantas, algas y cianobacterias; estos electrones se usarán en la reducción del CO₂ para sintetizar carbohidratos.
40. Este polímero se encuentra en los cloroplastos, su sintasa tiene 2 sitios activos equivalentes los que se alternan para recibir a los monómeros que se unen por el extremo reductor hasta alcanzar la longitud adecuada.

VERTICALES

1. Sitio del tilacoide donde se encuentran los dos fotosistemas y el citocromo b₆f, ahí es donde se reduce el NADP⁺.
3. Las longitudes de _____ para que se realice la fotosíntesis son entre 400-500 nm y 600-700 nm.
4. Nombre que se le da a algunos pigmentos como la luteína, ficoeritrina, ficocianina, carotenoides y xantofilas, que son responsables de los diferentes colores que algunos organismos fotosintéticos tienen (azul verdoso, café, amarillo, rojo, púrpura).
5. Complejos proteínicos compuestos por moléculas de clorofila y centros de transporte electrónico presentes en algas, cianobacterias y plantas superiores; se encuentran conectados para realizar la secuencia completa de las reacciones luminosas.
7. Nombre del ciclo de reacciones de la fase oscura de la fotosíntesis, en este proceso se fija y reduce

el CO₂ y da lugar a un precursor de las hexosas monofosfato.

8. Sitio donde se sintetiza el almidón en las partes no fotosintéticas de las plantas como son semillas, raíces y tubérculos; ahí se almacena a largo plazo.

10. Mecanismo mediante el cual los organismos fotosintéticos utilizan la energía lumínica del sol y la utilizan para sintetizar ATP.

11. La energía _____ se propaga en el espacio y viaja a una velocidad de 300,000 km por se-gundo.

16. Tipo de energía muy abundante en el planeta, indispensable para que el agua que tiene un pobre poder de reducción estándar ($E^\circ = 0.816 \text{ V}$) sea capaz de donar electrones para sintetizar carbohidratos y ATP.

17. Mecanismo por el cual las plantas transforman la energía luminosa en energía química; este proceso es considerado como la fuente de energía de todas las formas de vida a excepción de algunas bacterias que oxidan H₂S o H₂.

20. Reacciones mediante las cuales el ATP y el NADPH producidos en las reacciones luminosas, propician que el CO₂ y el agua sinteticen carbohidratos.

22. Proteína que presenta dos formas, una inactiva (azul) y una activa (verde). Interviene en la germinación de las semillas, el alargamiento de las raíces y la floración, entre otros procesos.

24. Se forman a partir de protoplastidos, son estructuras presentes en las plantas y en las algas; los hay de dos tipos, los que pueden almacenar

almidón y los que acumulan pigmentos responsables del color de las hojas, frutos y pétalos de las flores.

25. Estructuras membranosas planas del cloroplasto con gran cantidad de glucolípidos y proteínas a las que se le unen algunos pigmentos fotosintéticos y fosfolípidos.

27. Moléculas isoprenoides de color naranja que actúan como pigmentos recolectores de luz o bien como protectores contra las especies reactivas de oxígeno.

28. Organismos que utilizan al CO₂ de la atmósfera como única fuente de carbono y a partir de él sintetizan todas sus moléculas.

29. Polisacárido constituyente de las paredes celulares de las plantas. Son moléculas asimétricas que están unidas unas al lado de otras formando microfibrillas cristalinas muy resistentes.

31. Región del espectro solar con una longitud de onda mayor que su vecina la visible, en la que debido a su bajo contenido energético no se puede realizar la fotosíntesis.

32. Se sintetiza en el citosol de las células de las hojas a partir de UDP-glucosa y fructosa-6-fosfato; esta síntesis es estimulada por glucosa-6-fosfato e inhibida por fósforo inorgánico.

33. Es el ftopigmento más abundante de las plantas. Absorbe con mayor intensidad la luz en las zonas del azul y en rojo en el espectro visible. No absorbe el verde, que es reflejado dándole el color característico de las partes verdes a las plantas. 



***OTRAS COMUNICACIONES
ALGO MÁS QUE CIENCIA
¿Utopía, distopía o realidad?***

ALGO MÁS QUE CIENCIA

¿UTOPIA, DISTOPIA O REALIDAD?

“La libertad puede ser arrebatada tanto por un puño de hierro como por una caricia que adormece”.
Anónimo, sobre la manipulación y el poder.

En la primera mitad del siglo XX se publicaron dos obras de ficción distópica que aún hoy en día siguen siendo motivo de interesantes reflexiones. Ambas novelas exploran futuros sombríos que coinciden en un argumento central: los gobiernos en turno están dispuestos a utilizar los medios que sean necesarios para no perder el poder. Para conseguir su objetivo, ambos gobiernos desarrollan métodos de gobierno fundamentalmente diferentes, pero igualmente escalofriantes, para controlar y manipular a la población. Los gobiernos en estas novelas han acabado con todo vestigio de libertad e individualidad, controlan todo, desde la educación hasta la sexualidad, desde los medios de producción hasta el uso del lenguaje.

Un mundo feliz (A. Huxley, 1932) y *1984* (G. Orwell, 1949) advierten sobre los peligros del totalitarismo, pero lo realmente inquietante es que algunos elementos descritos en ambas novelas tienen semejanza con algunos escenarios y conductas presentes en la sociedad actual. No es el propósito de esta contribución comentar las novelas en detalle, sino poner sobre la mesa las formas de control descritos en ambos trabajos y contrastarlas con lo que se vive en nuestros días.

Aunque las dos novelas tienen características diferentes, sus argumentos comparten algunos elementos centrales, por ejemplo: Ambos mundos tienen un estado centralizado y todopoderoso que ostenta un poder absoluto sobre cada aspecto de la vida de sus ciudadanos. La individualidad es vista como una amenaza. El estado desarrolla diferentes mecanismos de control y manipulación para que el ciudadano se disuelva en el colectivo, ya sea que sirva o se integre al Partido (*1984*) o la comunidad (*Un Mundo Feliz*). La historia y la información son manipuladas para servir a los intereses del régimen.

Se eliminan el arte, la literatura y el pensamiento crítico porque puedan generar inconformidad. La sociedad está estratificada en castas o clases inamovibles, donde unos pocos gobiernan sobre una mayoría que está permanentemente controlada. Todo lo anterior lleva a que las personas pierdan su sentido de humanidad, no son sujetos con libertades y derechos, son objetos que pueden ser usados y desechados como convenga. Finalmente, ambos relatos son narrados desde la perspectiva de un personaje que se siente alienado y se rebela contra el sistema.

Contexto de la novela 1984 de George Orwell. La novela describe un mundo distópico en el que hay tres superestados: Oceanía, Eurasia y Asia Oriental. La historia se desarrolla en Londres, una de las más importantes provincias de Oceanía. El gobierno de Oceanía está bajo el control del Partido, cuyo líder es el “Gran Hermano”, una figura omnipresente a quien nadie ha visto en persona, pero su rostro se encuentra en carteles por todas partes con el lema “EL GRAN HERMANO TE VIGILA”.

A decir del Partido, Oceanía está en guerra permanente con alguno de los otros dos estados, aunque no se sabe la razón de este conflicto. Las alianzas entre estos tres estados cambian constantemente y de forma instantánea, así que el enemigo también cambia constantemente.

La sociedad de Oceanía se divide en tres grupos: los integrantes del Partido Interior, la élite dirigente, (menos del 6% de la población), los integrantes del Partido Exterior, los burócratas y trabajadores del Partido (más o menos el 8% de la población), y “los proles” o el proletariado (el 85% de la población) quienes son considerados seres inferiores, carentes de toda capacidad intelectual y por lo mismo “no representan un peligro para la estabilidad social”.

Los proles no son adoctrinados ideológicamente, se les mantiene bajo control mediante el entretenimiento (cine, fútbol, cerveza, la lotería) y la falta de acceso a información que les permita pensar críticamente o articular su descontento. Se les concede "libertad intelectual" porque "no tienen intelecto alguno".

Contexto de la novela *Un Mundo Feliz* de Aldous Huxley. La historia se sitúa en el año 632 d.F. (después de Ford, en honor a Henry Ford, símbolo de la producción en masa y la eficiencia). En esta sociedad, el "Estado Mundial" controla todos los aspectos de la vida, desde la reproducción hasta la muerte. Los seres humanos no nacen, sino que son "decantados" en laboratorios y son condicionados desde la gestación para pertenecer a una de las cinco castas existentes: Alfa, Beta, Gamma, Delta, Épsilon, cada una con un rol predeterminado en la sociedad. Así, los Alphas son los más privilegiados, poseen una inteligencia arriba del promedio y tienen una

aparición estética, reciben una buena educación y tienen buenos trabajos; los Epsilones son punto menos que máquinas de trabajo, carecen de toda capacidad intelectual y son desechables porque el sistema de producción garantiza el suministro necesario de estos seres.

En cuanto los humanos son "decantados" empieza el riguroso condicionamiento psicológico específico mediante hipnopedia (aprendizaje durante el sueño). En esta sociedad, la individualidad ha sido suprimida, las relaciones familiares han desaparecido porque no son necesarias, la promiscuidad sexual es alentada, y el consumo generalizado de "soma", una droga que induce un estado de felicidad, es promovido por el Estado. No hay arte, historia, religión, ni dolor, ya que estos elementos son considerados desestabilizadores.

En el siguiente cuadro se comparan estos y otros elementos y se trazan algunas semejanzas con la sociedad actual:

Característica	1984 (George Orwell)	<i>Un Mundo Feliz</i> (Aldous Huxley)	Paralelo con la Sociedad Actual
Método de control	<p>Opresión y dolor. El control se basa en el terror pues traicionar al Partido (al Gran Hermano) y sus normas tiene consecuencias por demás extremas. Existe una hipervigilancia por parte del estado, misma que se ejerce mediante la tecnología (telepantallas) y por las personas alrededor (lo que incluye a la familia). Todo acto de rebeldía es detectado fácilmente porque todos espían a todos. La traición se castiga con la tortura.</p> <p>Además, la población vive en un estado de estrés constante debido a Oceanía está en guerra permanente contra alguno de los otros dos súper estados; de ahí la miseria y escasez perpetuas impuestas por el Partido.</p>	<p>Placer y distracción. El control se logra a través del condicionamiento genético y psicológico; éste último empieza con el nacimiento mediante la hipnopedia (instrucción durante el sueño) y no terminará nunca.</p> <p>El estado fomenta el hedonismo y la promiscuidad ("todos pertenecen a todos"). La gratificación es inmediata y se fomenta el consumo de la droga de la felicidad (el "soma"). En resumen, el gobierno provee a la población de un sentido de felicidad y satisfacción tal que, literalmente, la población no ve razón alguna para cambiar el <i>statu quo</i>.</p>	<p>1984: Se refleja en algunas situaciones de los regímenes autoritarios actuales, por ejemplo, el aumento de la vigilancia estatal (CCTV, monitoreo en línea), la censura en internet y la creación de "enemigos" externos o internos para generar miedo y justificar el control.</p> <p>La sobre exposición en las redes sociales convierte a las personas "incómodas" en blancos fáciles del asedio organizado de grupos sociales o políticos. Esta presión puede conducir al linchamiento social o a la autocensura (autovigilancia). Esto constituye una novedosa forma de control social.</p> <p>Mundo feliz: Tiene semejanza con la sociedad de consumo, la cultura del entretenimiento masivo (redes sociales, <i>streaming</i>), la sobremedicación para gestionar la infelicidad (antidepresivos, ansiolíticos) y la búsqueda de la gratificación instantánea.</p>
Ciencia, tecnología, y	La ciencia no es mencionada de manera explícita en la novela, aunque hay miembros del partido dedicados a trabajar en áreas muy específicas del	La ciencia y la tecnología sólo se fomentan en las áreas y con los límites que convengan al Estado Mundial, por ejemplo, se da prioridad a la	1984: Paralelismos con la recopilación de datos por parte de corporaciones y gobiernos, la tecnología de reconocimiento facial y la difusión de "noticias

<p>conocimiento en general</p>	<p>conocimiento. El producto de su trabajo siempre está orientado a mantener el control de la población: el lenguaje se adapta y cambia de significado constantemente (Neolengua), la historia se reescribe día a día para que se ajuste a las promesas o predicciones del Partido.</p> <p>La tecnología es una herramienta de vigilancia y opresión, por ejemplo, las telepantallas que espían a los ciudadanos.</p>	<p>ingeniería biológica y social. La reproducción ocurre en "Centros de Incubación", en donde los humanos son modificados genéticamente o por medio de la privación de nutrientes, desde el nacimiento (desde que son "decantados") son condicionados para pertenecer a una de las cinco castas existentes.</p> <p>La educación es impartida de manera selectiva, según la casta y área de ocupación a la que están destinados.</p>	<p>falsas" para manipular la opinión pública.</p> <p>Mundo Feliz: Muestra el posible uso malintencionado de los avances en ingeniería genética (por ejemplo, CRISPR), las tecnologías reproductivas, y los algoritmos de redes sociales que "condicionan" y manipulan el comportamiento social por medio de la creación de "burbujas" de información falsa, reforzando así los sesgos cognitivos.</p>
<p>Sexualidad, amor, y familia</p>	<p>Represión sexual. El Partido reprime el instinto sexual y los lazos de amor profundo. La familia es debilitada y los niños son adoctrinados para espionar a sus padres. La histeria resultante se canaliza hacia las manifestaciones de adoración al líder (El Gran Hermano) y de odio al enemigo público más importante (Emmanuel Goldstein). Los "Dos minutos de Odio" diarios son actos colectivos programados y obligatorios para toda la población.</p>	<p>Promiscuidad cuasiobligatoria. Los lazos emocionales profundos y la familia han sido eliminados. Las palabras "padre" y "madre" son consideradas obscenidades.</p> <p>Las relaciones sexuales son una actividad recreativa y puramente física.</p>	<p>1984: En ciertas sociedades y ciertos contextos ideológicos, se utiliza el miedo para controlar las relaciones personales y las conductas sociales (la autocensura o la adopción de ciertas conductas por temor a no pertenecer al grupo).</p> <p>Mundo Feliz: Los vínculos sentimentales son instantáneos y efímeros (incluso existen aplicaciones de citas para facilitarlos). La libertad sexual es mayor cada día y el vínculo entre relaciones sexuales y compromiso emocional profundo se ha ido diluyendo.</p>
<p>El papel de la verdad</p>	<p>La verdad es activamente destruida y reescrita. El pasado es maleable y se ajusta a las necesidades del Partido. La consigna es "Quien controla el presente, controla el pasado"; y en consecuencia, controla el futuro.</p>	<p>La verdad es irrelevante. La población es bombardeada con entretenimiento superficial y placeres sensoriales, por lo que no tienen interés ni capacidad para buscar la verdad o el conocimiento profundo.</p>	<p>1984: Cada vez es más evidente en la era de la "posverdad", donde la apelación a la emoción tiene más impacto en el comportamiento de las masas que los hechos objetivos. Prevalece el negacionismo histórico o científico y la propaganda política que distorsiona la realidad.</p> <p>Mundo Feliz: Se manifiesta en la saturación de información y entretenimiento trivial que dificulta la concentración y el pensamiento crítico. La gente prefiere un titular viral a un análisis complejo, la verdad se ahoga en un mar de irrelevancia.</p>

El protagonista y su destino final

Winston Smith es un miembro del Partido que trabaja manipulando la historia. En cierto momento toma conciencia de esto y se rebela buscando la verdad. Su rebelión es intelectual y emocional en tanto que se involucra sentimentalmente con una joven mujer, algo estrictamente prohibido por el Partido.

Tras su tortura en la Habitación 101, Winston es quebrantado y "curado"; su espíritu es destruido y aprende a amar al Gran Hermano. Es la aniquilación total del yo.

John "el Salvaje" creció en una comunidad aislada que vive bajo sus propias reglas; los habitantes de esta comunidad sirven como sujeto de estudio para algunos intelectuales del nuevo mundo. John es llevado a la "civilización" donde empieza a cuestionarlo todo; se convierte en un personaje incómodo porque altera el *status quo*. Cuando es llevado ante la autoridad, John dice que prefiere el dolor, el arte y la pasión frente a una felicidad vacía y superficial.

John decide ir a vivir solo en un lugar lejano y aislado, pero no puede vivir en paz. Abrumado por la incesante presencia de curiosos que lo interrogan, observan, y fotografían a toda hora, se suicida.

1984: Winston representa al ciudadano que se siente impotente ante un sistema opresivo (gobierno o corporación). Es el activista o "*whistleblower*" que intenta sacar a la luz las verdades incómodas.

Su situación puede verse como una metáfora del agotamiento psicológico y la desesperanza que puede surgir al luchar contra un sistema abrumadoramente poderoso, o los efectos de la presión ideológica extrema.

Mundo Feliz: John es el arquetipo del individuo alienado por la cultura de consumo, que busca un significado más profundo y auténtico de la vida en un mundo que percibe como superficial y carente de alma.

Afortunadamente los diferentes tipos de gobierno actuales difieren significativamente del totalitarismo de Oceanía (1984) o la forma de vida en el Estado Universal (*Un mundo feliz*) en muchos aspectos; sin embargo, las novelas de Orwell y Huxley son relevantes en la medida que advierten sobre cómo el uso malintencionado de la ciencia y la tecnología, la manipulación de la información,

y las presiones sociales pueden erosionar la libertad individual y la capacidad de las personas para percibir la realidad de manera objetiva. 

Rosa María Lozano Ortigosa
Edición de Estilo de la REB
rosamaria_lozano@hotmail.com

Referencias

Huxley A. *Brave New World* Primera ed. Amazon. Versión para Kindle, 2024
Orwell Orson. *1984*. New American Library, a division of Penguin Group. New York, USA, ISBN 0-451-52493-4

Aldous Leonard Huxley (1894-1963), escritor y filósofo británico. Miembro de una reconocida familia de intelectuales, es conocido por sus novelas y ensayos, aunque también publicó relatos cortos, poesía, libros de viajes, biografías, y guiones cinematográficos. En sus novelas y ensayos criticó acremente los roles, convenciones, normas e ideales sociales de su tiempo. Es considerado uno de los más importantes representantes del pensamiento moderno.



Eric Arthur Blair (1903-1950), mejor conocido como **George Orwell**, novelista, periodista, ensayista y crítico británico. Su obra refleja las experiencias vividas en tres etapas de su vida: su posición en contra del imperialismo británico, que lo llevó al ser representante de las fuerzas del orden colonial en Birmania; su postura a favor del socialismo democrático, después de haber observado y sufrido las condiciones de vida de los trabajadores de Londres y París; y en contra de los totalitarismos nazi y estalinista tras su participación en la guerra civil española, en el bando republicano. Autor, entre otras obras, de las novelas distópicas *Rebelión en la granja* (1945) y *1984* (1949). En *1984*, obra escrita en sus últimos años de vida y publicada poco antes de su muerte, crea el concepto de "Gran Hermano", que desde entonces es usado para referirse a las técnicas modernas de vigilancia.



OTRAS COMUNICACIONES
DOXA
El desafío de Blaise Pascal

Vitromural en el panteón municipal de Zacatlán, Puebla, México.
Imágen propiedad de José Víctor Calderón Salinas

DOXA

EL DESAFÍO DE BLAISE PASCAL

Nacemos “medio hechos” (altriciales).
Indefensos, inmaduros, frágiles.
Con el cerebro pesando un máximo de 400
gramos; el 25% del peso de un cerebro adulto.
Órgano complejo del cuerpo humano,
contiene los genes del temperamento y del
talento, 7 a 10 reflejos automáticos,
según el autor que leas;
lo suficientemente desarrollado para funciones
básicas subcorticales.
Los reflejos desaparecerán gradualmente en los
siguientes 7 meses, cuando gatee.

¿Cómo llenará este amplio espacio neuronal,
casi “tabula rasa”?
Nacido, sigue creciendo en el abrazo y el latido
materno, exhibiendo el reflejo duradero
por 2 años; el del vínculo madre-hijo,
determinante del estatus y
la moral que copia de la familia y el pueblo.

“Yo soy, porque somos.”
Cuántas personas, cosas, detalles, detalles del
detalle, contrastes, experiencias desconocidas
moldearán el espectro y mezclas
de gozo y dolor propio.

El niño señala, pregunta en familia,
pregunta, pregunta incesante,
esperando respuesta inmediata del otro.

Si la respuesta es insuficiente o desconfía,
buscará por sí mismo, enfocará las dudas a las
preferencias percibidas o preguntará menos.

Blaise Pascal, en su libro *Pensées*, escribía:
“La infelicidad del hombre se basa solo en una
cosa: que es incapaz de quedarse
quieto en su habitación.”

Ahí va, queriendo saber, inquieto, en grupo,
apagando la voz, sentado en la silla escolar.

Si tiene una familia o maestro que le aliente,
emocione o inspire,
liberará neurotransmisores placenteros,
favoreciendo la neuroplasticidad y por ende el
aprendizaje en clase y en casa.
Si no, distraído, inatento, revoltoso, explorará
con lo que tenga a mano para combatir el
aburrimiento, frustración o enojo,
con lo que encuentre.

Llegará a casa, comerá, seguirá aprendiendo,
imitando el comportamiento familiar,
los rituales, la permisividad y las actividades
de juego o diversión, los quehaceres, la
convivencia entre los integrantes de la familia
y la comunidad.

¿Cómo se entretienen los niños?
Corriendo, jugando dentro de casa;
solos, con algún hermano, vecino o amigo.
A veces en la calle, en el parque, pero cada vez
más en la seguridad y confort de la casa,
en una habitación –a puerta cerrada–,
con el dispositivo móvil porque contiene juegos
virtuales, música, caricaturas, películas, amigos
distantes, pero sobre todo,
porque no tenerlo *es ser distinto*.

No hay investigaciones en Mexico que indiquen cuánto "tiempo en pantalla" pasan los padres en un teléfono móvil, pero una estimación razonable es que son de 4 a 7 horas diarias.

Los niños entre 6 a 12 años, en México, dedicaban 3 hrs por día al teléfono en el 2019, según la Asociación Mexicana de Internet.

Internet, herramienta de doble filo.

Conveniente para consultar recursos virtuales, educativos y pasatiempos.

Contribuye a la autonomía para desplazarse vigilado con el GPS activado, comunicarse desde cualquier punto, encontrar grupos con intereses semejantes, desarrollando empatías modernas.

Como el caso del *gamer* atrapado por 3 meses en el planeta tóxico del juego "No man sky", triste de terminar, recibe ayuda de un usuario de 1 millón de vistas.

También está el riesgo de informarse con memes, expresarse en *gifs*, ser sujeto de acoso, y el mayor riesgo: dedicarle muchas horas.

Memes, la unidad mínima de información digital.

Trozos de canciones, imágenes con poco texto sustraídos de comportamientos, observaciones de los 5 reinos de la biología, los 3 elementos inanimados: natural, artificial y los virus, con una preferencia al "hate" al humano.

Memes que pueden ser simples, complicados, complejos; limitados, enriquecidos, falseados, dependiendo de los límites del lenguaje que conforma el mundo del usuario.

Tendrán su historia natural de las cosas, evolucionarán, insertándose en un cruce de ideas, incitando, quizás, el deseo de narrativas, tal cual pasaba de niño con las ilustraciones de los libros –el modelo inductivo– o será como una vaca sagrada que no muere, que desaparece por otra moda.

Espero, con algo de fe.

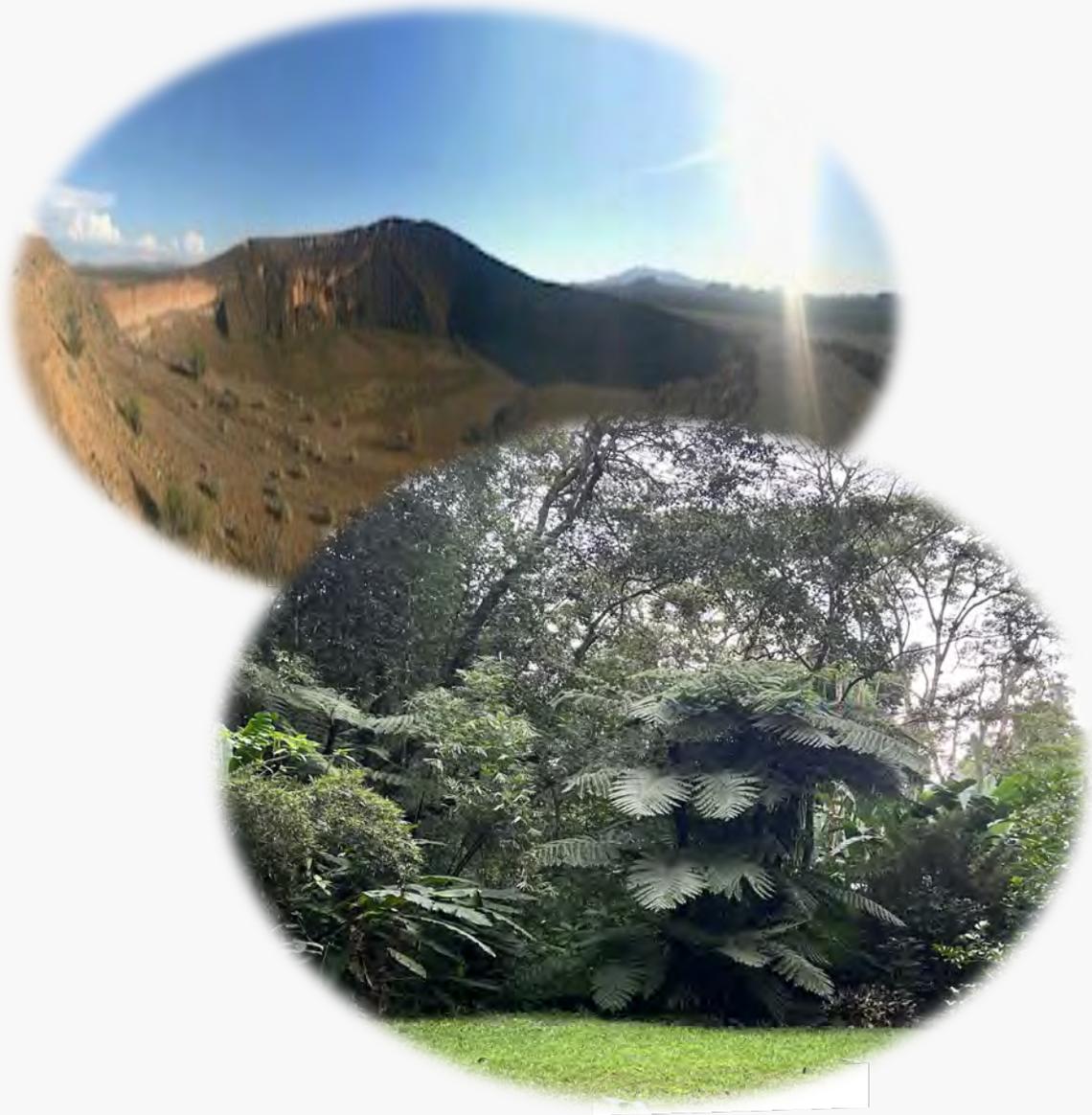
Esa fe que permite que duerma apenas toco la almohada, suponiendo arbitrariamente que despertaré; desarrollar lo que sea posible en el lapso de vida.

Una de las adaptaciones más importantes que ha permitido la continuación de la especie humana: el cerebro que piensa, imagina y crea, consecuencias de ratos que, bien podrían ocurrir, gracias a esos ratos del ir más lento. 

Ma. del Rosario Cruz Nieto
mari.cn@hotmail.com



Detalle del Cosmovital Jardín Botánico de Toluca, Edo. de México, México. Imagen propiedad de Jesús Mendoza/ Secretaría de Cultura EDOMEX - CC BY-SA 4.0 Imagen tomada de <https://commons.wikimedia.org/w/index.php?curid=135795167>



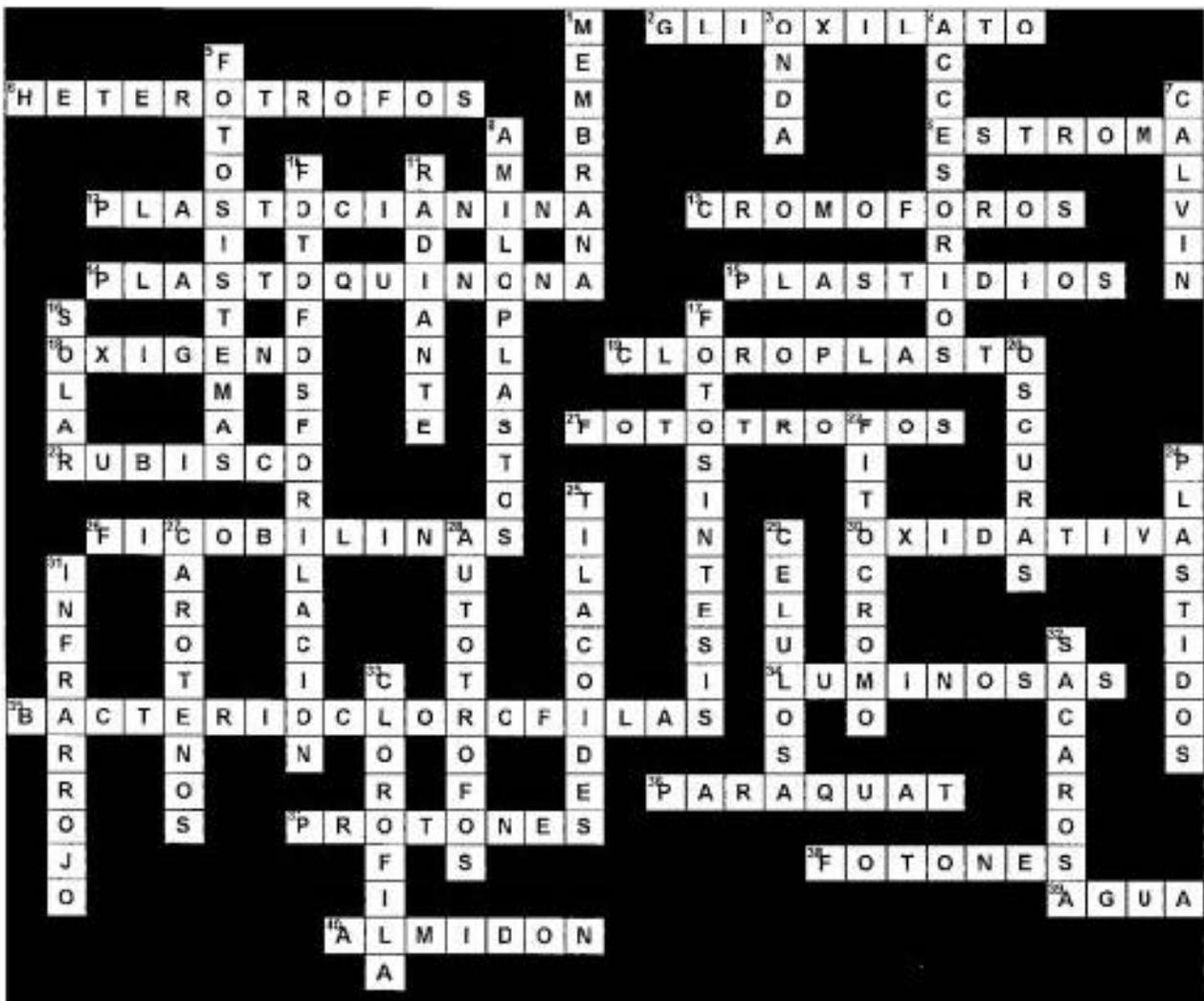
OTRAS COMUNICACIONES
SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
Fotosíntesis

Imagen superior: Reserva de la Biosfera El Pinacate, Puerto Peñasco, Sonora. Imagen inferior: Helechos del bosque de niebla en Coatepec Veracruz. Imágenes propiedad de José Víctor Calderón Salinas

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ®

FOTOSÍNTESIS*

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



*Este Crucibioq® se publicó originalmente en el Vol 25(4), 122-124 y 127, 2006 de la REB



OTRAS COMUNICACIONES
SOCIEDAD MEXICANA DE BIOQUÍMICA, A.C.
Cambio de Mesa Directiva 2025-2027
XXIV Reunión Bioenergética y Biomembranas

Imagen Logo de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C.



Sociedad Mexicana de Bioquímica

FUNDADA EN 1957

SOCIOS FUNDADORES (4)

Dr. Barbarín Arreguín Lozano	Dr. Edmundo Calva Cuadrilla
Dr. Guillermo Carvajal Sandoval	Dr. Joaquín Craviloto
Dr. Carlos del Río Estrada	Dr. Silvestre Frank Freund
Dr. Mario García Hernández	Dr. Jesús Guzmán García
Dr. Jesús Kumate Rodríguez	Dr. José Laguna García
Dr. Guillermo Massieu Higuera	Dr. Raúl Ondarza Vidaureta
Dr. Efraín G. Pardo Codina	Dr. Guillermo Soberón Acevedo

15 de mayo de 2025.

Estimados Socios Numerarios

La Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C., conforme a lo estipulado en el artículo 67 incisos a) y b) de los estatutos vigentes, convoca a su membresía a proponer a una socia(o) numeraria(o) como candidato convenido al puesto de Vicepresidente y otro de Subsecretaría(o) de la Mesa Directiva de esta Sociedad, así como hasta dos candidatas(os) convenidos para ocupar los puestos de Vocales (dos) en la Comisión de Admisión para el bienio 2025-2027. Favor de enviar dichas propuestas por escrito a la Mesa Directiva consistiendo en la aceptación firmada por la candidata(o) acompañada de un breve resumen curricular.

Favor de enviar las propuestas a: votaciones@smb.org.mx

Asimismo se convoca a la **Primera** Asamblea General Ordinaria para el día **19 de junio del presente año, a las 17.00 horas**, vía zoom, con el fin de cerrar oficialmente la lista de candidatos, abrir el periodo de votación y convocar a la **Segunda** Asamblea General Ordinaria para el **3 de julio del 2025 a las 17.00 horas**, vía zoom, para llevar a cabo las elecciones.

El orden del día para la Primera Asamblea General Ordinaria del 19 de junio será:

- 1) Lectura de la Sesión anterior.
- 2) Dar a conocer la lista de candidatas(os) para ocupar los puestos de Vicepresidente y Subsecretaría(o) y miembros de la Comisión de Admisión para el bienio 2025-2027, que fueron propuestos por la membresía en respuesta a la Convocatoria emitida el 15 de mayo del 2025, por parte de la Mesa Directiva de la Sociedad.
- 3) Registrar candidatas(os) adicionales en caso de que la Asamblea los proponga.
- 4) Elección de tres escrutadores, que llevarán a cabo el conteo de votos durante el proceso de votación.
- 5) Cierre oficial de la lista de candidatos propuestos.
- 6) Abrir el periodo de votación para elegir al Vicepresidente y al Subsecretario de la Directiva así como a los miembros de la Comisión de Admisión de la Sociedad. Solamente se tomarán en cuenta los votos que se reciban antes de las 17:00 horas del 3 de julio, en que se efectúe la Segunda Asamblea General Ordinaria.



Sociedad Mexicana de Bioquímica

FUNDADA EN 1957

SOCIOS FUNDADORES ⁽¹⁾

Dr. Barbarín Arreguín Lozano	Dr. Edmundo Calva Cuadrilla
Dr. Guillermo Carvajal Sandoval	Dr. Joaquín Cravioto
Dr. Carlos del Río Estrada	Dr. Silvestre Frenk Freund
Dr. Mario García Hernández	Dr. Jesús Guzmán García
Dr. Jesús Kumate Rodríguez	Dr. José Laguna García
Dr. Guillermo Massieu Helguera	Dr. Raúl Ondarza Vidaurieta
Dr. Efraín G. Pardo Codina	Dr. Guillermo Soberón Acevedo

7) Convocatoria a la Tercera Asamblea General Ordinaria de asociados de la Sociedad Mexicana de Bioquímica A.C., en la cual se darán los informes finales técnicos y financieros del bienio 2023-2025, así como la toma de posesión de la nueva Mesa Directiva, que se celebrará el **7 de agosto de 2025 a las 17:00 horas** en el Instituto de Fisiología Celular, Ciudad Universitaria, UNAM

**La Mesa Directiva
Bienio 2023-2025**

XXIV
Reunión
Bioenergética y
Biomembranas
del 26 al 30
octubre 2025
Hotel Victoria,
Oaxaca, Oaxaca

Informes:
www.smb.org.mx
Correo:
bbsmb@smb.org.mx

Fecha límite de inscripciones:
4 de julio, 2025

Comité Organizador
Christian Cortés Rojo
Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo

Luis Alberto Luévano Martínez
Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Héctor Vicente Miranda Astudillo
Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

Revista de Educación Bioquímica (REB)

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 REB está dirigida a investigadores, profesores y estudiantes desde nivel medio superior hasta posgrado. Los trabajos que se sometan a evaluación para su posible publicación no deben haberse publicado 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, en aspectos académicos, de actualización e investigación.

LAS CONTRIBUCIONES DEBEN AJUSTARSE A LOS SIGUIENTES LINEAMIENTOS EDITORIALES:

I. Artículos de investigación, revisión, crítica y análisis

1. Portada. Título, que debe de ser claro, simple y atractivo; evitar las abreviaturas y de ser necesarias, definir las al inicio del texto. Nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio, seguido del o los apellido(s). A cada autor se le asignará un número arábigo, escrito entre paréntesis, para indicar su afiliación. Afiliación de los autores, indicar departamento, institución, ciudad, estado y país. Iniciar con el número arábigo correspondiente

vez que se utilicen.

5. Figuras, tablas, y pies de figuras o leyendas. Presentarlas separadas del texto del artículo, ya sea que se incluyan después de las Referencias o se envíen por separado en un archivo de *Word* o *Power Point*. Tanto los pies de figura como las leyendas deben estar separadas de las figuras o tablas. Las tablas deben estar en *Word* y sin formatos especiales. Enviar las figuras en formato *jpg*; pueden ser a color, con fondo y sombreado. Numerar figuras y tablas con arábigos.

Nota: Las figuras y las tablas se reducirán si es posible.

INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REB

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 REB está dirigida a investigadores, profesores y estudiantes desde nivel medio superior hasta posgrado. Los trabajos que se sometan a evaluación para su posible publicación no deben de haberse publicado ni total ni parcialmente en otras publicaciones.

Se aceptan contribuciones originales con estricto contenido científico en forma de artículos de investigación, revisión, opinión, o didácticos, así como otras comunicaciones relacionadas con diversas formas de estimular el aprendizaje de la bioquímica, que sirvan de apoyo a investigadores, profesores y alumnos, en aspectos académicos, de actualización e investigación.

LAS CONTRIBUCIONES DEBEN AJUSTARSE A LOS SIGUIENTES LINEAMIENTOS EDITORIALES:

I. Artículos de opinión, de investigación (ya sean originales o de revisión), artículos didácticos (ej. pedagogía, metodología o problemas teóricos)

- 1. Portada.** Título, que debe de ser claro, simple y atractivo; evitar las abreviaturas y de ser necesarias, definir las al inicio del texto. Nombres completos de los autores, iniciando por el nombre propio, seguido del o los apellido(s). A cada autor se le asignará un número arábigo, escrito entre paréntesis, para indicar su afiliación. Afiliación de los autores, indicar departamento, institución, ciudad, estado y país. Iniciar con el número arábigo correspondiente al autor/es. Nombre y dirección de correo electrónico del autor responsable de la publicación. Título breve del trabajo, máximo 60 caracteres, contando espacios.
- 2. Resúmenes y palabras clave.** Incluir dos resúmenes; uno en español y otro en inglés (Abstract) de no más de 350 palabras cada uno. Después de cada resumen, incluir de tres a seis palabras clave (español e inglés según corresponda).
- 3. Texto.** Escribir el artículo en *Word*, con una extensión máxima recomendada de 15 cuartillas a doble espacio, en *Times New Roman* 12, sin formato de texto, tabuladores o pies de página. Control de cambios desactivado. Incluir las figuras, tablas, leyendas y pies de figura después de las referencias o en un archivo aparte, según se describe en el punto 5.
- 4. Abreviaturas.** Las abreviaturas seguirán las normas de la Unión Internacional de Química Pura y

Aplicada (IUPAC por sus siglas en inglés), aquellas específicas o poco comunes deberán definirse entre paréntesis la primera vez que se utilicen.

- 5. Figuras, tablas, y pies de figuras o leyendas.** Presentarlas separadas del texto del artículo, ya sea que se incluyan después de las Referencias o se envíen por separado en un archivo de *Word* o *Power Point*. Tanto los pies de figura como las leyendas deben estar separadas de las figuras o tablas. Las tablas deben estar en *Word* y sin formatos especiales. Enviar las figuras en formato *jpg*; pueden ser a color, con fondo y sombreado. Numerar figuras y tablas con arábigos.

Nota: Las figuras y tablas se reducirán, posiblemente, hasta un cuarto de las dimensiones de una hoja tamaño carta; favor de tomarlo en cuenta para que las letras y números más pequeños sean legibles aún 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.

- 6. Mención de figuras y tablas.** En las leyendas y pies de figura usar la palabra completa, ejemplo: Figura 1. En esta figura se describe... Dentro del texto, las tablas o figuras se deben mencionar 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 entre paréntesis (Tabla 2).

7. 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”, de acuerdo con los siguientes 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.
- Página web: Autor. Título [Internet]. Lugar de publicación Editorial/Autor; año de publicación [actualizado día mes y año; citado día mes y año]. Disponible en: URL Ejemplo: Organización Mundial de la Salud [Internet]. OMS, 2020 [citada 25 marzo 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es>
- Artículo de revista electrónica: Autor/es. Título revista abreviado [Internet]. Lugar de publicación: Editorial; Año de publicación [citado día mes y año]. Página inicial-final del artículo. Disponible en: URL. Ejemplo: Spasojevic T, Wedmann S, Klopstein S. Seven remarkable new fossil species of parasitoid wasps (Hymenoptera, Ichneumonidae) from the eocene messel pit [Internet]. *PLOS ONE*; 2018 [citado 25 marzo 2020];13(6): e0197477. Disponible en <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0197477>

Nota: En todos los casos, enlistar al/los autores de la siguiente manera: Apellido seguido de la o las iniciales sin puntos. Si fueran varios autores, separar los nombres con coma. Ejemplo: Ruiz-Trillo I, Bürger G, Holland PWH, King N, Lang BF, Roger AJ, Gray M.

11. Otras comunicaciones incluyen resúmenes y comentarios a publicaciones de interés general, materiales y juegos didácticos, avisos de reuniones académicas o cursos, cartas al editor, homenajes a científicos destacados, colaboraciones culturales o literarias, entre otras. En estos casos:

- El contenido deberá ser desarrollado en forma resumida y de manera explícita.

- Se podrán incluir hasta tres figuras o tablas conforme a lo descrito en los incisos 5 y 6. Se aceptarán hasta 10 referencias, mismas que se citarán como se indica en el inciso 7.

III. Proceso de Envío. 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), desde la dirección de correo electrónico del autor responsable de la publicación. Esta dirección será considerada como la dirección oficial para la comunicación con los autores. El autor responsable deberá incluir en el texto del mensaje su información de contacto: adscripción, teléfono, y dirección electrónica.

En el texto del mensaje se deberá solicitar la evaluación del trabajo para su posible publicación en la REB; se deberá incluir 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 declarar 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.

IV. Evaluación. 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.

Los revisores enviarán, en anonimato entre ellos, sus correcciones y sugerencias al Editor en Jefe. El resultado de la evaluación puede ser: rechazado, enviado para correcciones, o aceptado.

Una vez obtenida la evaluación, el Editor en Jefe la comunicará al autor responsable de la publicación, y en su caso, le enviará las observaciones para que las incorpore al manuscrito o manifieste su opinión sobre aquellas 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 corregido es recibido de forma extemporánea, se le considerará como si estuviera siendo enviado por primera vez. De ser necesario, el Comité Editorial volverá a enviar el manuscrito corregido a los revisores para tener una nueva ronda de evaluación. 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 44, Número 2, junio de 2025, 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: José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690 para versión impresa, (ISSN para versión electrónica en trámite) y Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2024-071110363800-102; ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Rosa María Lozano Ortigosa. Disponible en junio de 2025. 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 2025 VOL. 44 No. 2 JUNIO 2025