

Revista de Educación Bioquímica

REB 2017



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



Sociedad Mexicana de
Bioquímica, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM

Facultad de Medicina



EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

RAFAEL CAMACHO CARRANZA

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Departamento de Medicina, Genómica y Toxicología Ambiental
Universidad Nacional Autónoma de México

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

KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA

Instituto Nacional de Pediatría

VÍCTOR M. VALDES LÓPEZ

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁNGEL ZARAIN HERZBERG

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITORES FUNDADORES

GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES

Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

ENRIQUE PIÑA GARZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Coordinadora
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

ALEJANDRO MARTÍNEZ MARTÍNEZ

Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

SERGIO SÁNCHEZ-ARMÁSS ACUÑA

Departamento de Fisiología y Farmacología
Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí

MARTHA ANGÉLICA QUINTANAR ESCORZA

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina Humana, Universidad Juárez del Estado de Durango

MARÍA MALDONADO VEGA

Departamento de Investigación. Centro de Innovación Aplicada en
Tecnologías Competitivas, AC. León, Gto., Mexico

Publicación incluida por el Centro de Información Científica y Humanística de la Universidad Nacional Autónoma de México en la base de datos Periódica, Iresie, Redalyc, Latindex y Scielo.

REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA (REB), Volumen 36, Número 1, marzo de 2017, 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://bq.unam.mx/wikidep/pmwiki.php/Reb/HomePage>
http://www.facmed.unam.mx/marco/index.php?dir_ver=101
Editor responsable Dr. José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690. Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2015-113014523300-203, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en marzo del 2016.
El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial. Se autoriza la reproducción parcial o total de los textos aquí publicados siempre y cuando se cite la fuente completa y la dirección electrónica de la publicación.

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

LA DISTANCIA SANA ENTRE CIENCIA Y POLÍTICA Rafael Camacho Carranza y José Victor Calderón Salinas.....	1
---	---

ARTÍCULOS

PAPEL DE LA AGREGACIÓN DEL PÉPTIDO BETA AMILOIDE EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER Ana Esther Estrada Rodríguez y Viviana Chantal Zomosa Signoret.....	2
COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DE APRENDIZAJE EN BIOQUÍMICA DE DOS GRUPOS DE ESTUDIANTES DE GENERACIONES DIFERENTES CON DOS TIPOS DE BACHILLERATO Saldaña Balmori Yolanda, Méndez Ramírez Ignacio y Delgadillo Gutiérrez Héctor Javier.....	12

OTRAS COMUNICACIONES

LUPUS ERITEMATOSO SITÉMICO (LES) Raul N. Ondarza Vidaurreta.....	21
CRUCIBIOQ ENFERMEDADES METABÓLICAS II Yolanda Saldaña Balmori.....	28
CONVOCATORIA PARA PRESENTAR CANDIDATURAS DE SOCIOS NUMERARIOS PARA LA MESA DIRECTIVA Sociedad Mexicana de Bioquímica, A. C.....	32
SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ ENFERMEDADES METABÓLICAS II Yolanda Saldaña Balmori.....	33
INSTRUCCIONES PARA LOS COLABORADORES DE LA REVISTA DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....	34

EDITORIAL

LA DISTANCIA SANA ENTRE CIENCIA Y POLÍTICA

**Es muy difícil hacer compatibles la política y la moral.
Sir Francis Bacon (1561-1626)**

En el jardín de la política internacional científica, recientemente se encontraron flores silvestres no cultivadas; una cantidad importante de científicos a nivel mundial estaban de acuerdo con considerar al CO₂ como la principal fuente modificadora del cambio climático, con una disidencia fuerte pero soslayada. Cuando menos este era el escenario hasta la declaración del recientemente nombrado jefe administrador de la Agencia de Protección Ambiental (EPA) Scott Pruitt en EEUU, quien aseveró: "Pienso que medir con precisión la actividad humana en el clima es algo muy retador de hacer, y hay un tremendo desacuerdo acerca de su grado de impacto, por lo que no, yo no estoy de acuerdo que sea el contribuidor primario en el calentamiento global que observamos".

Esta declaración detonó una serie de alegatos y diatribas que ha calentado no solo el clima mundial, sino las relaciones en la comunidad científica enfocada a medir los efectos ambientales de la contaminación, y como si se necesitara mayor pirotecnia en el medio, el Secretario de Energía (DOE) Rick Perry, de EEUU, se une a la declaración de Scott y le agrega: "Esta idea de que en la ciencia (el asunto) está definido, y que, si usted no lo cree, entonces usted es un tipo de Neanderthal. Eso es tan inapropiado, desde mi perspectiva,"

Ambos funcionarios responden a una directiva acorde con la línea de pensar de su presidente y su equipo de trabajo, y da un giro radical a la tendencia dominante de la administración anterior, en la cual, sus respectivos jefes y secretarios respondieron en su momento.

Este pintoresco escenario es propicio para reflexionar sobre la necesidad de la prudente distancia que se debe tener entre ciencia y política, distancia no muy grande que haga inoperante el consejo del académico en la sociedad, pero no tan cercana que no se tenga certeza de la libertad inherente al quehacer científico. ¿cuál es el balance y cual nuestra situación doméstica?, ese es el punto de partida para la reflexión personal.

La tentadora protección que el político ofrece mediante recursos, tiene un costo: el alineamiento del pensamiento científico a los designios de las "necesidades nacionales", las cuales tienen sentido siempre y cuando su determinación es el producto de un ejercicio intelectual serio y colectivo y que considera la posibilidad de no haber incluido todas las variables y que por ello siempre deja un espacio al trabajo científico no "dirigido" por la política: el espacio reservado a la ciencia básica que no ofrece soluciones, solo conocimiento.

Rafael Camacho Carranza
Departamento de Medicina Genómica y
Toxicología Ambiental.
Instituto de Investigaciones Biomédicas. UNAM
rcamacho@biomedicas.unam.mx

José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica.
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados.
Editor en Jefe
jcalder@cinvestav.mx

PAPEL DE LA AGREGACIÓN DEL PÉPTIDO BETA AMILOIDE EN LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER*

Ana Esther Estrada Rodríguez y Viviana Chantal Zomosa Signoret

Departamento de Bioquímica y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, Nuevo León, México. Correo E: viviana.zomosasg@uanl.edu.mx

RESUMEN

El péptido β -amiloide ($A\beta$) está relacionado con la enfermedad de Alzheimer (EA) y es el principal componente de las placas amiloides.

Las variantes del péptido $A\beta$ son $A\beta$ (1-40), (1-42) y (25-35), que es la región más tóxica y juega un papel relevante en la EA.

En este trabajo se revisan los orígenes moleculares, cambios conformacionales y actividad biológica del péptido para proveer un panorama a nivel molecular de la EA.

ABSTRACT

Amyloid β -peptide ($A\beta$) is related to Alzheimer Disease (AD) and is the main component of the amyloid plaques.

The variants of $A\beta$ peptide are $A\beta$ (1-40), (1-42) and (25-35), which is the most toxic region and plays an important role in the disease.

In this work, the molecular origins, conformational change and biological activity of $A\beta$ peptide are reviewed to provide a better picture at the molecular level of AD.

PALABRAS

CLAVE:

Péptido β -amiloide, agregación, Enfermedad de Alzheimer.

KEY WORDS:

Amyloid β -peptide Alzheimer Disease.

La enfermedad de Alzheimer (EA) se caracteriza clínicamente por una disminución gradual y progresiva de las habilidades cognitivas y de manera patológica por la presencia de marañas neurofibrilares, placas seniles, pérdida específica de neuronas y de sinapsis neuronal. Hoy en día no se cuenta con una cura para la enfermedad, por lo que la búsqueda de los mecanismos moleculares subyacentes de ésta son de gran interés en la comunidad científica debido al gran impacto que tiene la EA tanto para la persona que la padece, sus familiares y en general, para toda persona a su alrededor. Los dos rasgos patológicos característicos de EA son los depósitos de placas extracelulares del péptido β -amiloide ($A\beta$) y las marañas neurofibrilares de la proteína Tau hiperfosforilada. Los depósitos de la proteína Tau hiperfosforilada se encuentran en otros trastornos neurodegenerativos en donde no se encuentran las placas amiloides, por lo tanto, la presencia de estas placas, compuestas en su mayoría de la forma altamente insoluble de $A\beta$ en el parénquima del cerebro son un requisito para el diagnóstico de EA (1).

Origen molecular de $A\beta$

El péptido $A\beta$ con un peso molecular de 4kD es el principal componente de los depósitos amiloides en el cerebro de pacientes con EA. El péptido $A\beta$ es el producto de la digestión proteolítica de la proteína precursora del amiloide (APP). A pesar de que aún no se esclarece en su totalidad la función de APP, se ha producido información acerca del procesamiento del péptido $A\beta$ y cómo éste es posteriormente eliminado en el cerebro, o puede ser también transportado hacia la periferia. Los procesos enzimáticos responsables del metabolismo de APP para formar $A\beta$ se han ido esclareciendo con el paso de los años. APP es cortada secuencialmente por dos proteínas con actividad de endoproteasa que se encuentran ancladas en la membrana (β - y γ - secretasas), dando como resultado un péptido de 36 a 43 aminoácidos; este proceso es conocido como la vía amiloidogénica (2) (Fig. 1).

La primera en llevar a cabo la función de endoproteasa en la APP es β -secretasa y libera un derivado largo que es secretado ($sAPP\beta$). Un frag-

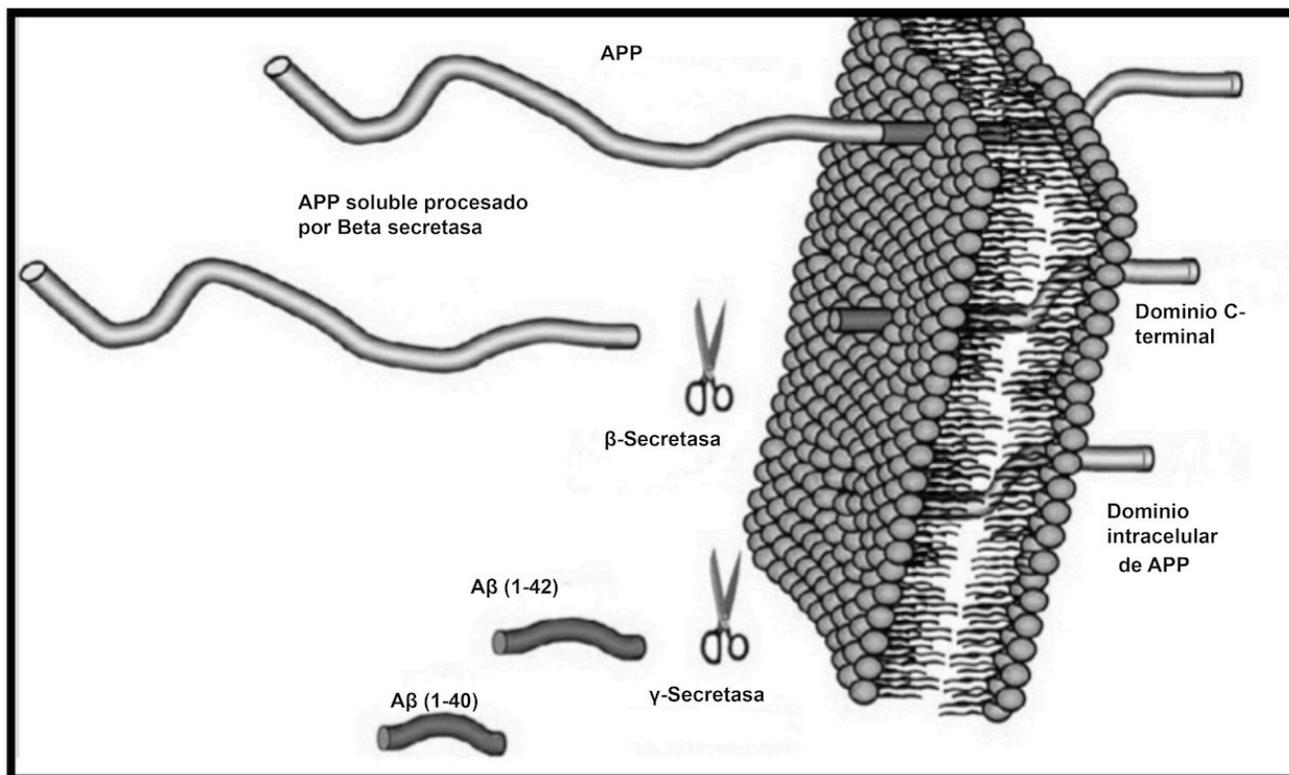


Figura 1. Corte proteolítico de APP. (Imagen adaptada de referencia 21).

mento de 99 aminoácidos (CTFβ) queda anclado a la membrana, el cual es cortado inmediatamente por γ -secretasa generando el péptido Aβ. El corte producido por γ -secretasa es impreciso y esto ocasiona una heterogeneidad en el extremo C-terminal de los péptidos resultantes. Es por esta razón que existen diferentes especies de Aβ, pero aquellos que terminan en la posición 40 (Aβ₄₀) son los más abundantes; en una proporción del 80 a 90% de todos los péptidos generados; a éste le sigue el de la posición 42 (Aβ₄₂). Las formas ligeramente más largas de Aβ, en especial Aβ₄₂, tienden a ser más hidrofóbicas y fibrillogénicas y son estas especies las principales en depositarse en el cerebro. Debido al papel esencial en la generación del péptido Aβ, las β - y γ -secretasas son consideradas como posibles blancos terapéuticos para el desarrollo de fármacos contra EA (3).

γ -secretasa es una enzima multimérica compuesta de las subunidades APH1, PEN2, nicastrina y presenilina (PS1 o PS2) (Fig. 2). Este complejo enzimático contiene una copia de cada subunidad, y es responsable del corte de varias proteínas de membrana, además de la proteína precursora del amiloide. Los cuatro componentes son necesarios para la maduración y correcto funcionamiento

de γ -secretasa. Sin embargo, trabajos recientes sugieren que hay otras proteínas interactuando y regulando la función de este complejo enzimático (4). Se han reportado por lo menos dos subunidades moduladoras potenciales: CD147 y TMP21. La glicoproteína de membrana tipo 1, CD147, copurifica con γ -secretasas provenientes de líneas celulares humanas, se observó que la reducción de CD147, utilizando RNA de interferencia, aumentaba la producción de Aβ, con estos resultados se sugiere que CD147 regula a la baja a Aβ. La proteína de transporte TMP21 se ha asociado con una regulación diferencial en la producción de Aβ. Al realizar modelos "knockdown" de TMP21 se observa un aumento en la producción de los residuos 40- y 42- sin alterar los niveles de APP intracelular, y se ha observado que se une a los complejos de presenilina y actúa como modulador suprimiendo selectivamente el corte proteolítico por parte de γ -secretasa (5).

El mecanismo de acción de γ -secretasa ha sido esclarecido recientemente. Se postula que el corte producido en la bicapa lipídica es realizado bajo la señal de sustratos que han sido removidos por otras proteasas que remueven una región del ectodominio de APP. La presenilina contiene un sitio de acoplamiento molecular donde el dominio transmembrana

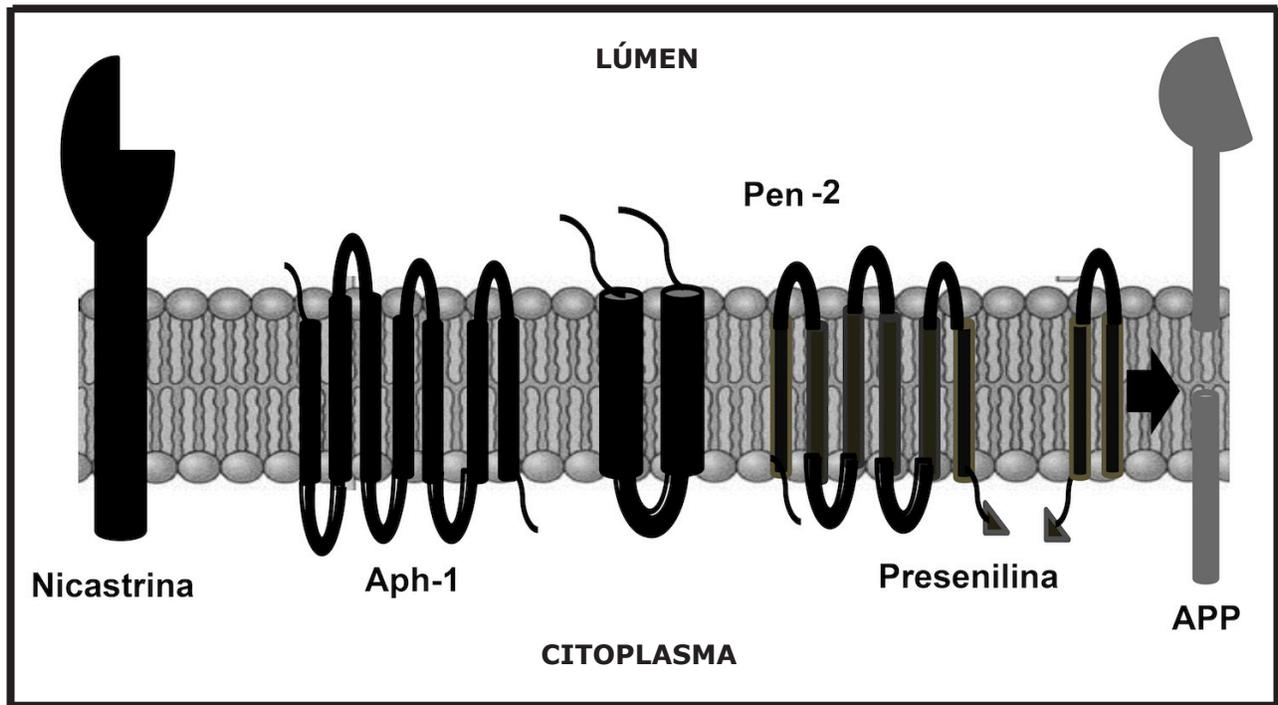


Figura 2. Ilustración de la estructura del complejo gamma secretasa.

del sustrato interactúa previamente a su entrada en el sitio activo interno. Nicastrina sirve para el reconocimiento de los sustratos, debido a que su ectodominio parece una aminopeptidasa, pero le faltan residuos catalíticos y este dominio puede interactuar con el N terminal de los sustratos. APH 1 sirve como andamio para el complejo γ -secretasa, primero realiza el ensamblaje de nicastrina y luego de presenilina y PEN-2. PEN-2 sirve como iniciador de endoproteólisis de la holoproteína presenilina hacia la forma activa, la cual es un heterodímero. APH-1 contiene un motivo en α -hélice de Glicina (GXXXG) que es esencial tanto para ensamblar el complejo de γ -secretasa y la maduración de los componentes (6). Aunque la cantidad de γ -secretasa y su actividad parecen no aumentar en EA, se ha reportado que alteraciones en su actividad que dan como producto formas más largas de $A\beta$ son el principal rasgo genético que causa la forma temprana y familiar de EA.

En cuanto a β -secretasa, una aspartil proteasa que se encuentra unida a la membrana y de manera análoga a γ -secretasa, corta a APP dando lugar a $A\beta$. La localización del sitio de corte en APP difiere en ambas secretasas, mientras que γ -secretasa realiza el corte en la membrana, β -secretasa lo realiza en el ambiente intracelular soluble. Existen dos formas abundantes de la enzima, BACE1 y BACE2 (Beta-site amyloid precursor protein cleaving enzyme),

las cuales poseen un 65% de homología. BACE1 es la enzima responsable en mayor proporción en la producción de $A\beta$, se expresa altamente en el cerebro pero se ha encontrado en niveles menores en otros órganos (7). De manera contraria, BACE2 se encuentra en menor abundancia en el cerebro, y en otros tejidos periféricos es más abundante. En la forma esporádica de EA, tanto la proteína, así como su actividad de β -secretasa aumentan significativamente y este efecto también presenta una selectividad en ciertas regiones del cerebro que se ven afectadas y también se correlaciona moderadamente con la manifestación de EA ya que en estudios recientes se demostró que los niveles elevados de BACE1 en líquido cefalorraquídeo (LCR) tenían una relación con marcadores asociados a EA. La actividad de la β -secretasa también se ha visto que aumenta conforme la edad en roedores y en primates no humanos aunque estas especies no desarrollan EA (8).

Hoy en día, la mayoría de los estudios realizados sobre EA hacen énfasis en entender la producción de $A\beta$ producto de APP, aunque ahora la atención también se enfoca en la degradación del péptido. Se han encontrado dos enzimas: neprilisina (NEP) y la enzima insulina degradante (IDE), las cuales se sugiere que son responsables de la mayor parte de la degradación de $A\beta$. Neprilisina es una metaloproteasa tipo II que se encuentra unida a

la membrana plasmática y es responsable de la degradación extracelular de varios péptidos. IDE es una tiolmetaloenopeptidasa que degrada pequeños péptidos tales como la insulina, glucagon y péptido natriurético y se ha demostrado experimentalmente mediante inhibidores de IDE que regula a la baja los niveles de A β secretados extracelularmente (9,10). En EA, tanto IDE y NEP disminuyen en el envejecimiento normal y en regiones afectadas por la enfermedad, y de manera destacada cabe mencionar que NEP disminuye en muestras de LCR en la forma temprana de EA (10). A pesar de esta nueva evidencia que sugiere la degradación de A β como factor desencadenante de patogenia de la EA, una cantidad significativa de A β queda sin degradar en el cerebro. Esto debido a que existe transporte a través de la barrera hemato-encefálica (BHE) hacia la circulación, y al interferir con este mecanismo causa un gran aumento en la cantidad de A β en el cerebro y todo esto culmina con su acumulación.

La forma soluble de A β es intercambiada a través de la BHE por dos mecanismos principales, el receptor de lipoproteínas de baja densidad relacionado a proteínas (LRP) en el lado abluminal del cerebro y el receptor de productos terminados de glicosilación avanzada (RAGE) en el lado luminal (sangre). La carga neta de A β que atraviesa la BHE puede predecirse mediante el grado de carga de amiloide cerebral; aun no es claro el porqué de este mecanismo bidireccional de transportación de A β o si este mecanismo tiene algún papel fisiológico importante que no esté relacionado con EA. Sin embargo, existe la posibilidad de que la interrupción de este mecanismo acoplado con otras anormalidades vasculares en el cerebro de pacientes con EA pueda contribuir y afectar el desarrollo de la patología amiloidea.

Técnicas de estudio de A β

Al observar al microscopio fragmentos de tejido de cerebros de pacientes con EA procesados con la técnica de tinción con plata, resalta a la vista el grado de heterogeneidad de la patología (Fig. 3). El empleo de la tinción de plata ha sido reemplazado poco a poco por nuevas técnicas para la detección de los agregados amiloides. Se han creado agentes empleados en técnicas de imagen basado en análogos de tintes histológicos que tienen un poder mayor de discriminación entre los estados conformacionales que pueden ser usados ante-mortem para evaluar la etapa de la enfermedad y sus componentes patológicos.

Los patólogos hoy en día emplean tinciones que son específicas de lesiones de la EA, mientras que los bioquímicos buscan la manera de diferenciar los agregados y determinar su composición. Se sabe

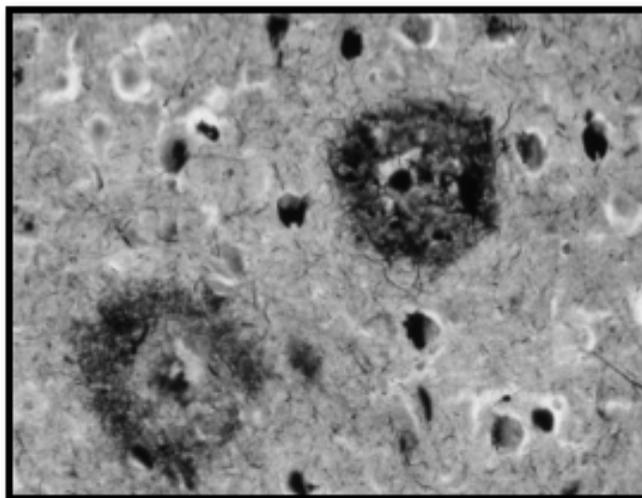


Figura 3. Tinción de plata en corte de tejido de cerebro. Corte histológico de cerebro de paciente con Enfermedad de Alzheimer sometido a la técnica de tinción de plata de Bielschowski. Las zonas con coloración oscura indicadas con flechas negras, corresponden al depósito del péptido beta amiloide en las placas seniles (100 μ m). (Imagen adaptada de referencia 22).

que los agregados están compuestos en su mayoría de una proteína principal (A β o Tau hiperfosforilada), pero existen proteínas adicionales y ciertos glicolípidos asociados a los agregados aunque no forman parte de las estructuras fibrilares. Debido a que estos componentes también se encuentran en cerebros sanos, estas proteínas y glicolípidos asociados no se consideran patológicos (sin embargo, ocasionalmente pueden interferir con la detección de A β , particularmente en aquellos métodos que emplean un anticuerpo para su detección). Las placas amiloides (conformadas por A β en estado fibrilar), el amiloide cerebrovascular (A β en estado oligomérico y/o monomérico) y los ovillos neurofibrilares (Tau hiperfosforilada) pueden ser purificados y separados de otros componentes insolubles. Se han realizado diversos experimentos para poder identificar los componentes principales de las placas y ovillos de cerebros con EA de los cuales destaca el uso de extracciones en gradientes; la primera es una extracción con un álcali diluido la cual libera la forma soluble de A β , seguido de una extracción con SDS (remueve los depósitos difusos) y una última extracción con ácido fórmico para solubilizar las placas amiloides, y el amiloide cerebrovascular para investigar la transición del péptido A β de un monómero soluble a placas difusas (se le llama placa difusa por su apariencia poco demarcada y sin bordes delimitados, están formadas por una delicada red de finas fibrillas de

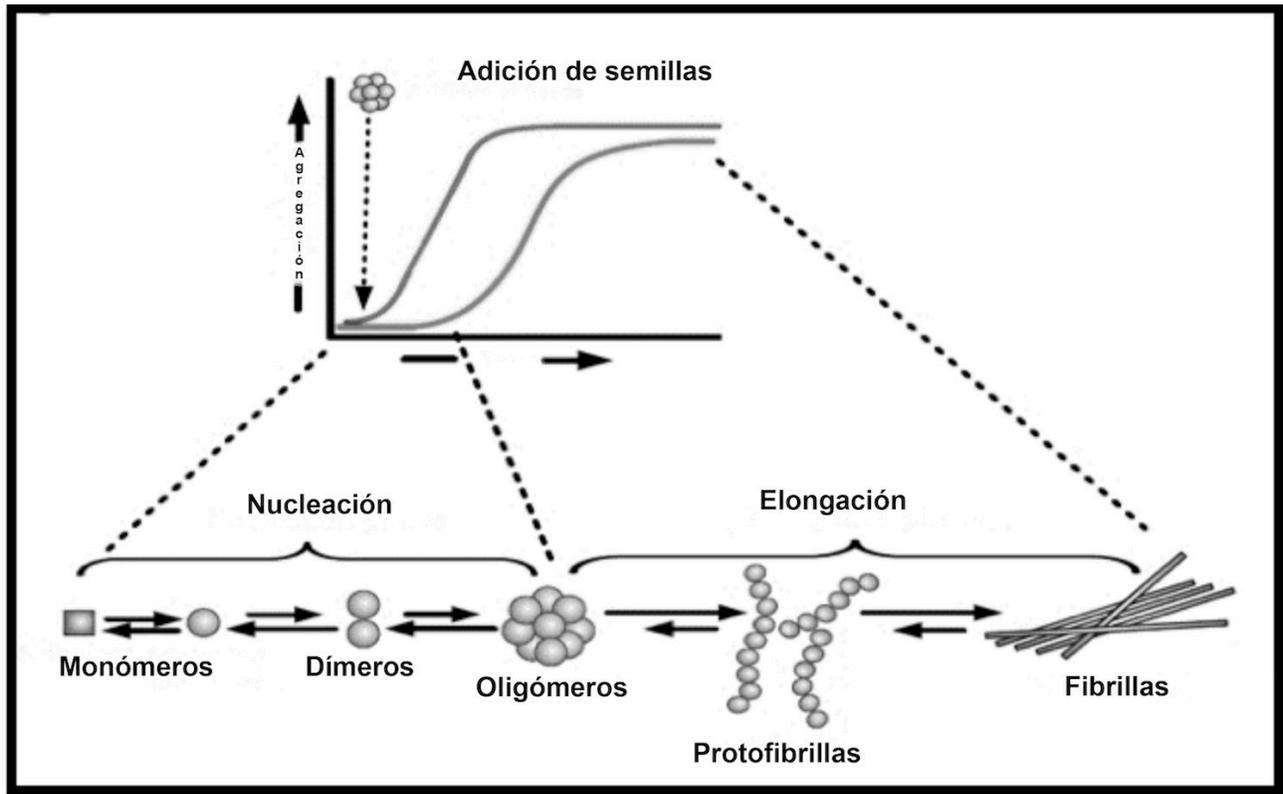


Figura 4. Proceso esquematizado de la cinética de agregación de A β , la cual consta de dos etapas, una denominada nucleación donde los primeros monómeros con estructura alfa hélice cambian a beta plegada reclutando e induciendo nuevos monómeros los cuales en la etapa de elongación aumentan su longitud culminando en la formación de las fibrillas. (Imagen adaptada de referencia 23).

filamentos de amiloide y sin neuritas degeneradas) y finalmente, su depósito en las placas amiloides.

Las tinciones inmunohistoquímicas de secciones de tejidos son una de las técnicas más empleadas para el estudio de las fibrillas del péptido A β . El uso de tintes específicos de amiloide tales como el Rojo Congo y las Tioflavinas T y S iluminan las placas amiloides y reaccionan muy poco con otros depósitos que se pueden detectar por la tinción de plata, esto en cortes de cerebro. La Tioflavina T, compuesto Pittsburgh 1 (PIB, 6-OH-[2, 4-N dimetil-fenil benzotiazol]), es un derivado de tinte amiloide, que fue diseñado con propiedades fisicoquímicas específicas para que sirva como un buen ligando y que se puede emplear en técnicas de imagenología cerebral (11). Por otro lado, la técnica del Rojo Congo se basa en la emisión de birrefringencia al entrar en contacto con el amiloide, esta birrefringencia revela una organización de lámina beta tanto en las placas difusas y en las amiloides y esta característica es específica de la secuencia del péptido A β . También existen estudios que emplean anticuerpos dependientes de la conformación de A β

que son capaces de reconocer fibrillas sintéticas y placas amiloides. Se han llevado a cabo estudios detallados de placas amiloides teñidas con una serie de derivados fluorescentes de poliofenol (los cuáles tienen un espectro de emisión sensible a la cantidad de fibrillas amiloides). Dichos estudios revelaron que las placas individuales o regiones que se encuentran en una sola placa pueden organizarse de manera distinta. Fibrillas sintéticas del péptido A β en diferentes condiciones (agitación o temperatura) se tiñen de manera distinta, lo cual indica la presencia de polimorfismo en las fibrillas de A β o la formación en distintas proporciones de agregados protofibrilares y fibrillas maduras.

El estudio del desarrollo de la patología de EA en el cerebro vivo humano ha sido el sueño de los clínicos. Hoy en día el enfoque para el estudio de EA *in vivo* es medir la progresión de la enfermedad mediante técnicas no invasivas y a la par obtener algún método de diagnóstico para detectarla en etapas tempranas. Se han encontrado biomarcadores tanto en sangre como en LCR (niveles de A β , Tau y p-Tau), pero esta búsqueda se encuentra

activa tanto para el diagnóstico temprano de la enfermedad, como para poder predecir la progresión, e inclusive poder predecir qué individuo es susceptible de padecerla.

Un enfoque alternativo para el estudio de la EA es utilizar análogos de tintes para la detección de amiloides, para visualizar y cuantificar la patología en el cerebro de los individuos, y esto ha producido resultados muy interesantes, y además nos ha provisto de un acercamiento a las diferencias entre la enfermedad en humanos y aquellos sistemas empleados para emular la enfermedad en modelos animales. Mientras que la forma oligomérica de A β está a concentraciones muy por debajo de los límites de detección de las tecnologías de imagen actuales, otras formas de A β (mezcla de A β) pueden ser más adecuadas para las técnicas de imagen. El A β insoluble en SDS aislado de cerebros de pacientes con EA ha demostrado tener una estructura distintiva que al ser estudiada por RMN ^{13}C , podría dar lugar al desarrollo de un ligando específico para estudios de imagen.

Otra técnica empleada para la detección de los depósitos amiloides en regiones específicas del cerebro es la técnica de imagen de tomografía por emisión de positrones (PET) empleando ^{11}C como marcaje, ésta detecta en forma paralela los depósitos de A β con el metabolismo de glucosa que se encuentra disminuido en las mismas regiones en donde se presentan los depósitos, lo cual nos indica la progresión de EA en los pacientes. La utilidad de estas sondas para la detección y predicción de EA y otros trastornos cognitivos está siendo evaluada; así también se están desarrollando nuevas tecnologías para dicho fin como la detección de oligómeros de A β por técnicas no invasivas (12).

Ensamblaje y deposición de A β

El ensamblaje de A β en estructuras multiméricas es la clave de su efecto biológico. Existen dos fases para el ensamblaje de A β , cada una posee características diferentes que producen ensamblados con propiedades biológicas diversas. Los primeros estudios se enfocaban en los rasgos histológicos distintivos de EA, los depósitos amorfos y fibrilares del péptido. Sin embargo, hoy en día los estudios de A β se centran en las fases tempranas de su ensamblaje, lo cual involucra las formas multiméricas solubles del péptido. Estas son distintas en cuanto a su morfología y conformación. El extremo C-terminal de A β (1-42) es el fragmento clave en la formación de oligómeros; ya se definieron algunos parámetros estructurales de los diferentes pasos del ensamblaje de oligómeros *in vitro* con

péptidos sintéticos mutados en esa región (13). De acuerdo a este estudio, los intermediarios tempranos que se forman en la oligomerización de péptidos sintéticos son inestables, y debido a esto son necesarias técnicas de trampas fotoquímicas para su estudio, existen otros oligómeros pequeños y estables que pueden ser aislados de sistemas biológicos mediante técnicas más sencillas. Aún no se conoce la explicación de esta diferencia en la estabilidad de los oligómeros.

Se ha encontrado que los oligómeros de A β de tamaño pequeño de 8 a 70kDa (tal es el caso de dímeros aislados de cerebros con EA y de LCR) que presentan estructuras estables en detergentes como el dodecil sulfato de sodio (SDS) tienen la capacidad de producir una desregulación de la liberación de neurotransmisores y fallos en la sinapsis. Lo que aún no se determina, es si estos intermediarios se producen durante el ensamblaje o si es después del desensamblado *in vivo*. Los oligómeros solubles sintéticos son altamente polimórficos y de tamaño estable que depende del método de preparación. Los oligómeros solubles son biológicamente activos y causan muerte celular bajo ciertas condiciones, el modo de acción de estos aún no ha sido esclarecido. Hay evidencia que sugiere que la formación de los oligómeros solubles y la formación de fibrillas pueden proceder de diferentes vías, aunque mecánicamente ambos procesos tienen que pasar por diversas etapas multiméricas y proceden del mismo origen.

Debido a que las concentraciones de A β en fluidos intersticiales del cerebro son más bajas que en los ensayos de formación de fibrillas, muy probablemente la formación de fibrillas (nucleación) puede estarse llevando a cabo en la matriz extracelular o en la superficie celular. El crecimiento de las fibrillas (extensión), ya sea de manera sintética o en cerebro de personas con EA, depende linealmente de la concentración del monómero de A β y es altamente específica para la forma de la fibrilla amiloide. Este proceso es reversible *in vivo* en modelos de ratones transgénicos monitoreados mediante microscopia multi-fotón, y el proceso de extensión es rápido e incluye al amiloide vascular. Aunque este proceso no ha sido documentado en cerebro vivo humano, los efectos de la administración pasiva y activa de anticuerpos en modelo animal y ensayos de inmunización humana sugieren que la deposición de A β en el cerebro tiende al equilibrio con el A β intersticial. También hay estudios que revelan que los depósitos de A β sirven como reservorio para los oligómeros solubles (13).

Modelos de estudio de A β y EA

EA es un trastorno específico de humanos. Aún incluso los primates más relacionados al ser humano no desarrollan la patología, y mucho menos los rasgos clínicos que puedan considerarse para ser catalogado como EA. A pesar de esto la mayoría del conocimiento de cómo se desarrolla la patología amiloide ha sido obtenido empleando modelos animales.

Hasta la fecha no hay modelo animal que refleje de manera exacta cada etapa de la enfermedad. Existen modelos apropiados para el estudio de la deposición de A β . Los modelos de estudio, en un amplio sentido, pueden ser subdivididos en: modelos donde la patología del amiloide se desarrolla naturalmente con la edad y, los ratones genéticamente modificados que expresan formas mutantes de APP. El uso de animales en donde la deposición del amiloide ocurre naturalmente es una de las mejores herramientas para el estudio de la patología; de esta manera, los investigadores se evitan el inconveniente de separar las contribuciones de sobre expresar e introducir mutaciones al fenotipo del modelo animal. Sin embargo, una desventaja de utilizar este tipo de modelos es que la esperanza de vida es más larga que en los roedores, e incluso, en los primates no humanos es aún más larga y su uso puede ser difícil de justificar debido al alto costo asociado.

Aunque los primates no humanos poseen la secuencia de A β idéntica, y la secuencia de APP es casi idéntica, los procesos bioquímicos relevantes son muy parecidos a los de los humanos y desarrollan una neuropatología similar a EA con la edad. Se ha visto que los primates no humanos de edad avanzada presentan pequeñas cantidades de depósitos de amiloide, pero este fenómeno es menor comparándolo con los casos de EA en humanos.

Otro modelo de estudio de la deposición de amiloide son los caninos de edad avanzada, ya que se ha encontrado la deposición en gran cantidad de amiloide conforme aumenta la edad del canino. En contraste con los primates no humanos de edad avanzada donde la deposición del amiloide puede ocurrir en varias décadas, el proceso en los caninos empieza a ocurrir aproximadamente a los diez años de edad. La deposición de A β en los caninos se debe a A β 42; sin embargo, estos depósitos ocurren en forma de depósitos difusos, con ausencia de placas amiloides y marañas neurofibrilares. Pero al comparar la cantidad de A β depositado de los caninos y los primates no humanos, en los caninos es equiparable a la EA y una gran proporción es de la forma altamente insoluble. Esto podría sugerir que el modelo

canino de la enfermedad puede correlacionarse con la enfermedad presentada en humanos y puede representar un buen intermediario entre los ratones genéticamente modificados y la EA, e inclusive, se puede pensar en inmunizar con fibrillas de A β en caninos de edad avanzada como un sustituto de los modelos de ratón en etapas pre clínicas de investigación (14).

Cabe mencionar que los modelos de ratón empleados en la investigación de EA han sido indispensables para comprender la deposición del amiloide *in vivo*. Estos modelos son económicos y rápidos de manejar, lo cual es considerado una gran ventaja para el investigador. Todos los modelos murinos para el estudio de EA requieren introducir alguna combinación de mutaciones en los genes APP, PS1 o ambos, que se asocian a la forma familiar de la enfermedad. La desventaja de utilizar este tipo de modelo es la gran cantidad de mutaciones sin funciones conocidas que son introducidas en las proteínas, (particularmente APP), ya que las consecuencias de éstas más allá de la deposición del amiloide no se conocen. Además, es necesario sobre expresar APP con la secuencia humana de A β a niveles relativamente altos para dirigir la deposición de A β , y en la mayoría de estos modelos el A β presente puede afectar el ensamblaje de la secuencia del péptido humano *in vitro* e *in vivo*. Haciendo a un lado estos inconvenientes, el conocimiento derivado de este modelo ha sido de gran ayuda, se logró demostrar que la deposición del amiloide es dirigida por A β 42 y no tanto por A β 40. También se han empleado ratones transgénicos para demostrar de manera contundente que A β aumenta la tasa de las marañas neurofibrilares en ratones que también expresan la proteína Tau hiperfosforilada, colocando de esta manera a la deposición de A β en una mayor jerarquía con respecto a la patología asociada a Tau hiperfosforilada en la progresión de la enfermedad (15).

También hay que recalcar el gran número de ensayos pre clínicos que han mostrado revertir la deposición del amiloide en el ratón, esto puede explicarse debido a que en el ratón el estado del amiloide está menos modificado químicamente y menos entrecruzado que en EA. El amiloide depositado en el cerebro del ratón puede ser consideradamente más plástico que en el humano, posiblemente como consecuencia de un tiempo más corto de vida en el ratón. Cabe mencionar que se ha observado que la unión de PIB (ThT) en el cerebro de ratones transgénicos de APP se encuentra disminuida drásticamente, y puede ser un reflejo de las diferencias en el polimorfismo de A β y su grado de complejidad, que son características del péptido A β humano (16).

Proceso de agregación de A β

La agregación de A β puede definirse como un proceso complicado y que al parecer está involucrada más de una simple conversión de monómeros solubles en fibras. A β existe principalmente como una estructura α -hélice o "random coil", pero puede plegarse de manera incorrecta en estructuras β -plegadas, las cuáles son más propensas a agregarse en forma de oligómeros tóxicos y en fibrillas amiloides insolubles. El mecanismo del plegamiento incorrecto del péptido A β hacia estructuras β -plegadas ocurre por el plegamiento de los aminoácidos de las posiciones 16-23 y 28-35 para formar esta estructura de lámina beta plegada. Una vez formada, esta estructura tiende a agregarse, y esto por mecanismos que los investigadores denominan nucleación favorece a que las demás formas del péptido beta amiloide sufran esta modificación y empiecen a formar dímeros, oligómeros y finalmente las fibrillas maduras (Fig. 4) (17). Los estudios actuales proponen que el rol de los oligómeros solubles del amiloide o los intermediarios pre-fibrilares de agregación, son las principales especies tóxicas en enfermedades neurodegenerativas amiloides. Por ensayos de microscopía electrónica y de fuerza atómica se han identificado partículas esféricas de aproximadamente 3 a 10 nm que aparecen a tiempos tempranos de incubación y desaparecen cuando se forman las fibrillas maduras (18). Estos oligómeros esféricos parecen representar intermediarios en la vía de formación de las fibrillas, ya que son observados transitoriamente en tiempos intermedios de incubación durante la formación de las fibrillas. A pesar de que los oligómeros son intermediarios en la cinética de agregación, aún no es claro si estos son intermediarios obligados en la vía de formación de las fibrillas ya sea por que coalescen directamente entre ellos para la formación de las fibrillas, o si bien estos oligómeros generan una vía de agregación diferente a la clásica de ensamble de las fibrillas dependientes de nucleación (19).

Búsqueda de terapias farmacológicas

La formación de placas de A β es el rasgo patológico que es más asociado con EA; por lo que disminuir o inclusive eliminar la cantidad del péptido A β para evitar su agregación es la estrategia a seguir en la búsqueda para futuros tratamientos farmacológicos. Se ha comprobado el papel que tiene el péptido A β de manera normal en el organismo por lo que la

mera presencia de él no es causa de la neurodegeneración en EA. A β debe llevar a cabo una serie de cambios conformacionales y de plegamiento incorrecto culminando en la formación de agregados, los cuales se depositan en el cerebro, y estos son los que principalmente causan neurotoxicidad. Es por lo anterior que un enfoque racional para la búsqueda de terapias farmacológicas sería el uso de inhibidores de la agregación de A β ; y es en este sentido donde se han buscado inhibidores de fuentes tan diversas que van desde los productos naturales hasta los basados en peptidomimética. Una terapia farmacológica ideal para la enfermedad es aquella en la que el inhibidor sea específico para agregados patológicos, sea capaz de reducir la agregación y/o toxicidad de A β , que él mismo no sea tóxico y que a su vez sea capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica. Es debido a lo anterior que se ha propuesto utilizar modificaciones estructurales que interfieran en el mecanismo de agregación de A β ; esto debido a que el péptido tiene la capacidad de reconocerse él mismo para favorecer la agregación y además, de que es bien conocido que la secuencia aminoacídica está directamente relacionada con sus propiedades de agregación. Existen reportes donde se han producido inhibidores peptídicos de la agregación de A β basados en la modificación estructural del mismo, esto mediante mutaciones puntuales en aminoácidos que parecen ser claves en el proceso de agregación de A β . De estos trabajos podemos destacar inhibidores sintéticos basados en D-amino estereoisómeros de A β para generar péptidos más resistentes a proteasas (proporcionándoles mayor resistencia y mayor durabilidad) y en ensayos *in vitro* redujeron la formación de agregados amiloides en un modelo celular. Otra modificación a la secuencia de aminoácidos propuesta es la conversión a aminoácidos N-metilados, dicha conversión en un modelo *in vitro* logró reducir la agregación de A β nativo. Así como se han tenido resultados favorables en la búsqueda de inhibidores de la agregación de A β bajo el enfoque de modificarlo estructuralmente, se han obtenido inhibidores peptídicos sintéticos como es el caso del D-hexapéptido (KLVFFA), el cual comprende la región de los aminoácidos 16 al 21, los cuales inhiben la agregación *in vitro*, pero desafortunadamente el mismo inhibidor se agregaba (20). La búsqueda de inhibidores de la agregación de A β basada en modificaciones estructurales en su secuencia aminoacídica es un campo prometedor en la búsqueda de terapias farmacológicas para el tratamiento de EA.



REFERENCIAS

1. Xu W, Ferrari C, Wang HX (2013) Epidemiology of Alzheimer's Disease. En: *Mental and Behavioural Disorders and Diseases of the Nervous System*. Editor: Inga Zerr, pp 329-359.
2. Mazzitelli S, Filipello F, Rasile M, Lauranzano E, Starvaggi-Cucuzza C, Tamborini M, Pozzi D, Barajon I, Giorgino T, Natalello A, Matteoli M (2016) Amyloid- β 1-24 C-terminal truncated fragment promotes amyloid- β 1-42 aggregate formation in the healthy brain. *Acta Neuropathologica Communications Neuroscience of Disease* 4:110.
3. Matz A, Halamoda-Kenzaoui B, Hamelin R, Mosser S, Alattia JR, Dimitrov M, Moniatte M, Fraering PC (2015) Identification of new Presenilin-1 phosphosites: implication for γ -secretase activity and A β production. *J Neurochem* 133: 409-421.
4. Li YM, Xu M, Lai MT, Huang Q, Castro JL, DiMuzio-Mower J, Harrison T, Lellis C, Nadin A, Neduvetil JG, Register RB, Sardana MK, Shearman MS, Smith AL, Shi XP, Yin KC, Shafer JA, Gardell SJ (2000) Photoactivated gamma-secretase inhibitors directed to the active site covalently label presenilin 1. *Nature* 405: 689-694.
5. Xie J, Yang Y, Li J, Hou J, Xia K, Song W, Liu S (2014) Expression of tmp21 in normal adult human tissues. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* 7: 2976-2983.
6. Lee SF, Shah S, Yu C, Wigley WC, Li H, Lim M, Pedersen K, Han W, Thomas P, Lundkvist J, Hao YH, Yu G (2004) A conserved GXXXG motif in APH-1 is critical for assembly and activity of the gamma-secretase complex. *J BiolChem* 279: 4144-52.
7. Marcinkiewicz M, Seidah NG (2000) Coordinated expression of beta-amyloid precursor protein and the putative beta-secretase BACE and alpha-secretase ADAM10 in mouse and human brain. *J Neurochem* 75: 2133-2143.
8. Fukumoto H, Rosene DL, Moss MB, Raju S, Hyman BT, Irizarry MC (2004) Beta-secretase activity increases with aging in human, monkey, and mouse brain. *Am J Pathol* 164:719-725.
9. Qiu WQ, Walsh DM, Ye Z, Vekrellis K, Zhang J, Podlisny MB, Rosner MR, Safavi A, Hersh LB, Selkoe DJ (1998) Insulin-degrading enzyme regulates extracellular levels of amyloid beta-protein by degradation. *J BiolChem* 273: 32730-32738.
10. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergstrom M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausen B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Langstrom B (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319.
11. Zhou Y, Zhang H, Liu L, Li C, Chang Z, Zhu X1, Ye B, Xu M (2016) Fabrication of an antibody-aptamer sandwich assay for electrochemical evaluation of levels of β -amyloid oligomers. *Sci Rep* 6:35186. doi: 10.1038/srep35186.
12. Klyubin I, Betts V, Welzel AT, Blennow K, Zetterberg H, Wallin A, Lemere CA, Cullen WK, Peng Y, Wisniewski T, Selkoe DJ, Anwyl R, Walsh DM, Rowan MJ (2008) Amyloid beta protein dimer-containing human CSF disrupts synaptic plasticity: prevention by systemic passive immunization. *J Neurosci* 28: 4231-4237.
13. Necula M, Kaye R, Milton S, Glabe CG (2007) Small molecule inhibitors of aggregation indicate that amyloid beta oligomerization and fibrillization pathways are independent and distinct. *J Biol Chem* 282: 10311-10324.
14. Head E, Pop V, Vasilevko V, Hill M, Saing T, Sarsoza F, Nistor M, Christie LA, Milton S, Glabe C, Barrett E, Cribbs D (2008) A two-year study with fibrillar beta-amyloid (A β) immunization in aged canines: effects on cognitive function and brain A β . *J Neurosci* 28: 3555-3566.
15. Meyer-Luehmann M, Spiess-Jones TL, Prada C, Garcia-Alloza M, de Calignon A, Rozkalne A, Koenigsknecht-Talboo J, Holtzman DM, Bacskai BJ, Hyman BT (2008) Rapid appearance and local toxicity of amyloid-beta plaques in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nature* 451: 720-724.
16. Cruz M, Tusell JM, Grillo-Bosch D, Albericio F, Serratos J, Rabanal F, et al (2004) Inhibition of beta-amyloid toxicity by short peptides containing N-methyl amino acids. *J Pept Res* 63: 324-328.
17. Harper JD, Wong SS, Lieber CM, Lansbury P T (1997) Observation of metastable A β amyloid protofibrils by atomic force microscopy. *Chem Biol* 4: 119-125.
18. Anguiano M, Nowak RJ, Lansbury PT (2002)

- Protofibrillar islet amyloid polypeptide permeabilizes synthetic vesicles by a pore-like mechanism that may be relevant to type II diabetes. *Biochemistry*, 41:11338-11343.
19. Lambert M P, Barlow AK, Chromy BA, Edwards C, Freed R, Liosatos M, Wals P (1998) Diffusible, nonfibrillar ligands derived from A β 1-42 are potent central nervous system neurotoxins. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95: 6448-6453.
 20. Cruz M, Tusell JM, Grillo-Bosch D, Albericio F, Serratos J, Rabanal F, Giralt E (2004) Inhibition of beta-amyloid toxicity by short peptides containing N-methyl amino acids. *J Pept Res* 63: 324-328.
 21. Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC (2012) The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer Dement* 8: S 1-68.
 22. Agamanolis DP (2006) An illustrated interactive course for medical students and residents. *Degenerative diseases*. En: *Neuropathology* <http://neuropathology-web.org/chapter9/chapter9aDementia.html>.
 23. Kumar S, Walter J (2011) Phosphorylation of amyloid beta (A β) peptides – A trigger for formation of toxic aggregates in Alzheimer's disease. *Aging* 3: 803-812.

COMPARACIÓN DEL RENDIMIENTO DE APRENDIZAJE EN BIOQUÍMICA DE DOS GRUPOS DE ESTUDIANTES DE GENERACIONES DIFERENTES CON DOS TIPOS DE BACHILLERATO*

Saldaña Balmori Yolanda¹, Méndez Ramírez Ignacio², Delgadillo Gutiérrez Héctor Javier³

¹Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Av. Universidad 3000, Colonia Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, Ciudad de México. CP 04510. MÉXICO.

Autor de correspondencia correo E: balmori@bq.unam.mx.

²Instituto de Investigaciones en Matemáticas Aplicadas y en Sistemas, UNAM. Av. Universidad 3000, Col. Universidad Nacional Autónoma de México, Coyoacán, Ciudad de México. CP 04510. MÉXICO Correo E: imendez@servidor.unam.mx

³Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Calzada del Hueso 1100, Col. Villa Quietud. Coyoacán, Ciudad de México. CP 04960. MÉXICO. Correo E: hjdelda@correo.xoc.uam.mx

RESUMEN

El objetivo de este estudio fue asociar las evaluaciones diagnósticas previas al curso de Bioquímica y Biología Molecular con los resultados finales del curso para dos grupos, en donde las variables fueron el tipo de bachillerato de procedencia de los estudiantes y el período en el cual se realizó el estudio. Los resultados corresponden a 40 alumnos por grupo durante los periodos de estudio 2014-2015 y 2015-2016, en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). En el grupo del periodo 2014-2015 la mayoría de los estudiantes provenía del Colegio de Ciencias y Humanidades, UNAM y en el grupo de 2015-2016 la mayoría provenía de la Escuela Nacional Preparatoria, UNAM. Como resultado de las evaluaciones diagnósticas aplicadas se encontró que hubo diferencias significativas entre los dos grupos ($P < 0.0001$) ya que en el grupo de 2014-2015 las calificaciones obtenidas fueron más bajas. Las calificaciones obtenidas de los dos grupos al cabo del curso fueron diferentes ($P < 0.0001$), siendo el promedio de 5.58 en el periodo 2014-2015 y de 7.78 en 2015-2016. Considerando que el examen diagnóstico explore realmente el nivel de conocimientos previos de los estudiantes se puede presumir que los resultados sugieren que los conocimientos previos al ingreso a la Facultad, son determinantes para la evolución dentro de los estudios de la materia de Bioquímica y Biología Molecular.

ABSTRACT

The aim of this study was to associate the diagnostic evaluations on Biochemistry and Molecular Biology with the final results of the course for two groups. The variables were the high school's origin of students and the period in which this study was done. This result corresponds to 40 students per group during the periods of study 2014-2015 and 2015-2016, at the Faculty of Medicine of the Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). In the group for the period 2014-2015, the majority of students came from the College of Sciences and Humanities (CCH), UNAM and in 2015-2016 most students came from the National Preparatory School (ENP), UNAM. The results of the applied diagnostic evaluations were different between the two groups ($P < 0.0001$) because in the 2014-2015 period the group scores were lower. Final results of the two groups were different, the academic qualification was 5.87/10 and 7.78/10 for the period 2014-2015 and 2015-2016, respectively ($P < 0.0001$). Whereas the diagnostic test to explore really the level of knowledge of students can be considered that the results suggest that previous knowledge was decisive for good success in learning Biochemistry and Molecular Biology.

PALABRAS

CLAVE:

Estilos de enseñanza, aprendizaje, diferentes bachilleratos, aprendizaje en Bioquímica.

KEY WORDS:

Styles of teaching, learning, different high school, learning in biochemistry.

FUNDAMENTOS

La real Universidad de México fue inaugurada en 1551 con apoyo del Rey de España y confirmada en 1595 mediante una bula del Papa Clemente VIII. La estructura de la Universidad estaba constituida de la siguiente manera: una Facultad Menor de Artes y cuatro Facultades Mayores (Medicina, Derecho Civil, Derecho Canónico y Teología), la Facultad Menor de Artes correspondía a la enseñanza actual de la escuela preparatoria ya que era obligatoria para acceder a cualquiera de las cuatro Facultades Mayores. La Universidad en los siglos XVII y XVIII se vio fuertemente amenazada por presiones de España, además de que peligraba su existencia debido a que se fundaron en México 3 instituciones: la Real Academia de Bellas Artes de San Carlos en 1784, el Real Seminario de Minas en 1787 y el Jardín Botánico en 1788, en donde se enseñaban cátedras que competían con ella; por otro lado, en la Universidad había mucha resistencia a los cambios ya que se conservaban métodos muy viejos, tanto en el área de organización como en la de enseñanza (1). Con cierres y aperturas ocasionales, finalmente cerró sus puertas en noviembre de 1865 y en 1867 se establecieron en el Distrito Federal las Escuelas Nacionales, que vinieron a suplir la enseñanza que anteriormente ofrecía la Universidad. La Escuela Nacional Preparatoria (ENP) fue fundada por decreto presidencial de Benito Juárez e inició sus actividades en 1868 en el Antiguo Colegio de San Ildefonso, su primer director fue Gabino Barrera quien introdujo el método científico.

Fue en 1881 cuando Justo Sierra consciente de que el País necesitaba elevar su nivel cultural, mejorar la educación que ofrecían las Escuelas Nacionales, fomentar el desarrollo de la ciencia y formar científicos, presentó ante la Cámara de Diputados un proyecto para restablecer en México la Universidad; pero fue hasta 1910 cuando siendo Secretario de Instrucción Pública, se fundó la Universidad Nacional de México que reunía a las Escuelas: Nacional Preparatoria, de Jurisprudencia, de Medicina, de Ingenieros, de Bellas Artes y de Altos Estudios y quedó establecido que sus funciones eran la docencia a nivel superior y la extensión de la cultura (1). Los conflictos inherentes a la Revolución Mexicana, incidieron en la Universidad en donde hubo altibajos, politizaciones, etc. que duraron hasta después de haber concluido el movimiento armado. Posteriormente, en 1929 luego de un movimiento estudiantil que duró varios meses se promulgó una Ley Orgánica de la Universidad Nacional de México en donde se otorgaba una autonomía limitada y se incorporaba una función más a ella, la investigación. Pero fue hasta 1933 cuando

el gobierno promulgó una nueva Ley Orgánica en la cual se otorgaba plena autonomía a la Universidad, quedando finalmente constituida la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM) (1).

Adicional a la Escuela Nacional Preparatoria, en 1971 se aprobó en la UNAM la creación del Colegio de Ciencias y Humanidades (CCH) durante el rectorado del Dr. Pablo González Casanova, quien lo consideró como un motor permanente de innovación de la enseñanza universitaria.

ESCUELA NACIONAL PREPARATORIA. Actualmente en el primer año de bachillerato correspondiente al 4° año de la preparatoria, donde se cursa el núcleo básico con las asignaturas de Matemáticas (IV), Física (III), Lengua Española, Historia Universal (III). Lógica, Geografía, Dibujo (II), Lengua Extranjera ya sea Inglés o Francés (IV), Educación estética y artística Educación Física (IV), Orientación Educativa (IV), e Informática.

En el 5° año los estudiantes continúan con su formación en Matemáticas (V), Química (III), Biología (IV), Lengua extranjera (Inglés o Francés V) o (Italiano o Alemán I), además de Educación para la Salud, Historia de México (II), Etimologías Grecolatinas, Ética, Educación Física (V), Educación estética y artística, Orientación Educativa (V) y Literatura Universal.

Es en el 6° año además de cursar Matemáticas (VI), Derecho, Literatura Mexicana e Iberoamericana, Lengua extranjera (Inglés o Francés VI o bien. Italiano o Alemán II), los estudiantes deben decidir por una de las 4 posibles áreas para terminar su bachillerato: 1.- Físico Matemática; 2.- Ciencias Biológicas y de la Salud; 3.- Ciencias Sociales o 4.- Artes y Humanidades (2, 3). Los estudiantes que eligieron área 2 deben cursar Biología (V), Física y Química (IV) además de dos posibles optativas dentro de las que pueden ser: Geología y Mineralogía, Fisicoquímica, temas selectos de Biología, Estadística y Probabilidad, Temas selectos de morfofisiología o bien Informática aplicada a la ciencia y a la industria.

De las 9 instalaciones de la ENP, la número 2, cuenta además de un programa llamado Iniciación Universitaria que corresponde a los 3 primeros años de la Secundaria Oficial de la Secretaría de Educación Pública, conocidos como 1°, 2° y 3er. años; en el resto de los planteles sólo se imparten los siguientes 3 años conocidos como 4°, 5° y 6° año de bachillerato. Esto es una secuela de los acontecimientos académicos históricos: en 1921 se creó la Secretaría de Educación Pública y a ella le fue asignada la Escuela Nacional Preparatoria, con 5 años de estudio, posteriormente cuatro años más tarde, se estableció la Escuela Secundaria,

restándole 3 años a la preparatoria. Fue el Rector Dr. Fernando Ocaranza quien en 1935 estableció los cursos de extensión universitaria (en la Escuela Nacional Preparatoria Número 2) la que funcionó con 5 años de estudio hasta 1952 y en 1965 se estableció el plan de 6 años (4)

COLEGIO DE CIENCIAS Y HUMANIDADES. El Plan de Estudios del Colegio de Ciencias y Humanidades que inició en 1971, está dividido en 6 semestres y se basa en los siguientes postulados: Aprender a aprender, aprender a hacer y aprender a ser (5).

Para cumplir con estos postulados, el programa está dividido en 4 áreas del conocimiento: 1) Matemáticas, 2) Ciencias Experimentales, 3) Histórico-Social y 4) Talleres de Lenguaje y Comunicación.

Las asignaturas de los primeros 4 semestres son: Matemáticas (I-IV), Física (I-II), Química (I-II), Biología (I-II), Historia de México (I-II), Historia Universal Moderna y Contemporánea (I-II), Geografía (I), Taller de Cómputo (I-II), Taller de Lectura Redacción e Iniciación a la Investigación Documental (I-IV), Lengua extranjera (I-IV).

Para el quinto y sexto semestre, la única asignatura obligatoria es Filosofía (I-II), y las otras cinco que el estudiante cursa, son optativas acordes a lo que van a ser sus estudios en la licenciatura, en donde éstas pueden ser Cálculo, Estadística, Biología, Física, Química, Filosofía, Administración, Geografía, Psicología, Economía, Derecho, Antropología, Ciencias de la Salud, Historia, Griego, Latín, Textos Literarios y Talleres de Comunicación, de Diseño Ambiental y de Expresión Gráfica (5). No obstante que el Modelo Educativo del CCH es de cultura general e integral el cual prepara al estudiante para ingresar a la licenciatura con los conocimientos necesarios para continuar con sus estudios no parece ser totalmente exitoso de acuerdo a estas expectativas, por lo menos en la Carrera de Medicina se ha observado un alto índice de reprobación en el primer año de la licenciatura.

Según Parga (6), las diferencias entre los dos sistemas de estudio son muy grandes ya que: en la ENP: el ciclo es anual, se cursan más materias por año, la forma de impartir las asignaturas es muy semejante a la de la secundaria, en el último año se escoge área de estudio; mientras que en el CCH: son ciclos semestrales, en los primeros cuatro semestres se cursan sólo 6 materias, hay más tiempo para decidir qué se quiere estudiar y se induce a que el estudiante sea más independiente.

Cualquiera de los estudios realizados, ya sea en la Escuela Nacional Preparatoria o en el Colegio de Ciencias y Humanidades, son el preámbulo para estudiar alguna de las diferentes carreras profesio-

nales que la UNAM ofrece. Los requisitos para que al estudiante se le considere aceptado con pase automático como se mencionará más adelante, lo fija cada escuela profesional (7). En general el tipo de preparación que reciben los estudiantes en las escuelas preparatorias -aunque egresen con muy buenas calificaciones- no siempre está orientado para que cursen con éxito algunas de las materias de primer año de la carrera de Medicina en la UNAM, razón por la cual se tiene, en ocasiones, un alto índice de reprobación. Lo anterior conlleva a que el estudiante repita al año siguiente la o las materias no acreditadas, con la consecuente frustración que en ocasiones puede conducir al abandono de sus estudios.

INGRESO A LAS ESCUELAS O FACULTADES DE LA UNAM.

Como ya se señaló, previamente al ingreso a las carreras profesionales de la UNAM, se cursa cualquiera de los programas de bachillerato, ambos con duración de 3 años, que puede ser el de la Escuela Nacional Preparatoria que dispone de 9 planteles, o bien el del Colegio de Ciencias y Humanidades con 5 planteles; los estudiantes de los dos programas pueden acceder automáticamente a las escuelas profesionales de la UNAM si cubren los requisitos de la Escuela o Facultad a la que deseen ingresar.

FACULTAD DE MEDICINA.

Para ingresar a la Facultad de Medicina el estudiante debe haber egresado de un bachillerato de la UNAM con un promedio general mínimo de 9.0 en donde el máximo es 10.0 (Fig. 1). Los estudiantes que no tuvieron ese promedio o son provenientes de otro sistema educativo diferente de la UNAM, son sujetos a un examen de admisión formulado por la UNAM. Una vez aceptados en la Facultad a todos los alumnos de la generación, sin importar su origen, se les aplica un examen diagnóstico. Los estudiantes que obtienen las puntuaciones más altas tienen prioridad para elegir grupo según sus intereses de horario, profesores, compañeros, etc., a medida que las calificaciones de los estudiantes van siendo menores pueden elegir sitio en alguno de los grupos restantes, finalmente, aquellos alumnos que en esa evaluación tienen las más bajas calificaciones, quedan inscritos generalmente en horarios mixtos que le obligan en ocasiones, a permanecer muchas horas en la Facultad.

BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR.

En el curso de Bioquímica y de Biología Molecular se llevaron a cabo cuatro evaluaciones que aplicó el Departamento a toda la generación y si al final del curso el promedio de la calificación de un estudiante

CALIFICACION PARA EL INGRESO A LA FACULTAD DE MEDICINA, UNAM

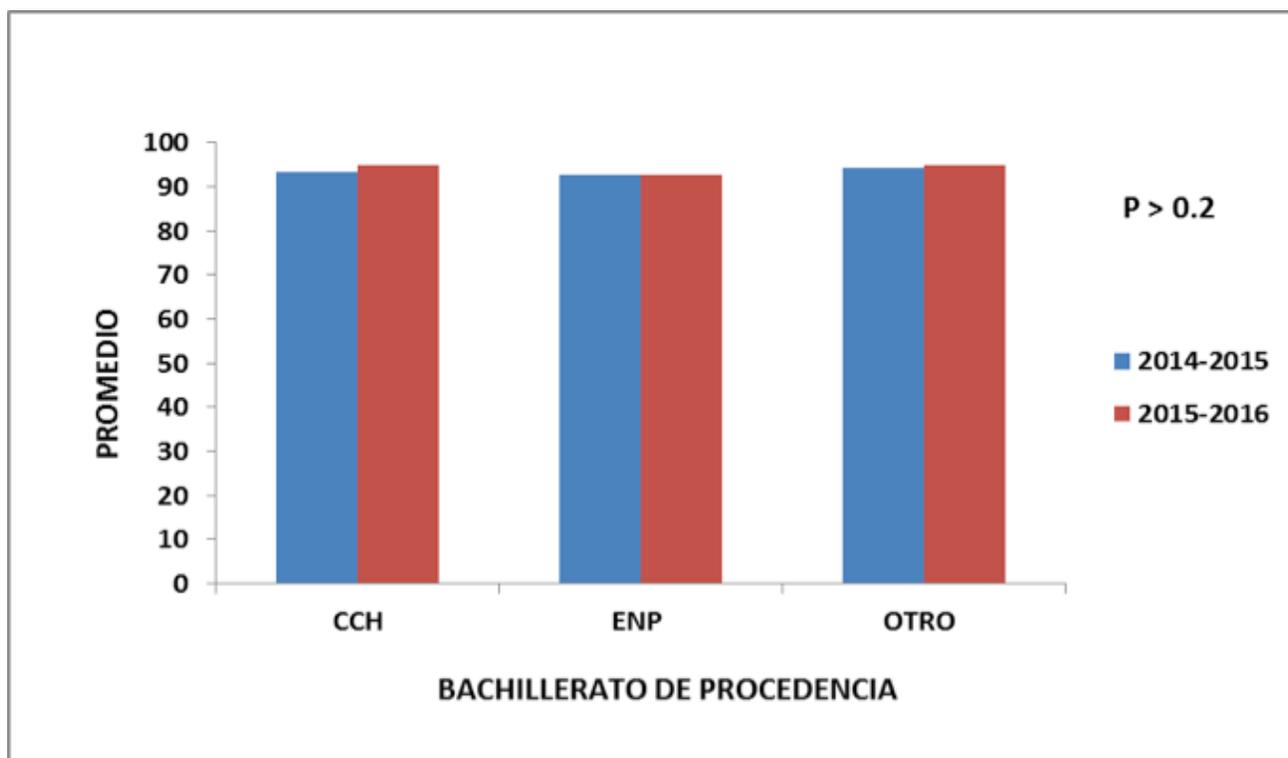


Figura 1. La calificación obligatoria para ser admitido en la Facultad es de 9.0, no hubo diferencia ni entre preparatoria de origen mínima entre los 2 periodos escolares estudiados; los alumnos que no son de CCH ni de ENP se identifican como OTRO ($P > 0.2$).

fue igual o superior a 8.5 estaba exento de acudir al examen final. Los estudiantes que no estuvieron en esta condición debieron presentar examen final para acreditar la materia.

METODOLOGÍA

En el presente estudio, se realizó un seguimiento de las calificaciones obtenidas por los estudiantes de dos grupos en la asignatura de Bioquímica y Biología Molecular que se imparte durante el primer año de la Carrera de Medicina de la UNAM. Los dos grupos de estudio fueron el 1118 de las generaciones escolares 2014- 2015 y 2015-2016, no se conoció el criterio por el cual la Facultad inscribió a los estudiantes en estos grupos; en ambos, se tuvo el mismo equipo de profesores y los mismos horarios. La característica preponderante de estos grupos fue que en el periodo 2014-2015, la mayoría de los estudiantes (56.4 %) provenía del CCH y en el segundo periodo (2015-2016) la mayoría de los estudiantes (82.5 %) fueron egresados de la ENP (Fig. 2). En ambos periodos hubo un determinado número de estudiantes que al no provenir de la

ENP o del CCH fueron aceptados en la Facultad mediante el examen de admisión.

Además de las evaluaciones diagnósticas que aplica la Facultad, en ambos periodos, se les aplicó internamente a los dos grupos de estudio otro examen el primer día de clase, en el que se evaluó la capacidad de aplicación de los conocimientos en matemáticas, física, química, biología y español adquiridos anteriormente. Al aplicar esta evaluación, quedó explícito que las calificaciones que obtuvieran los estudiantes, no forman parte de su historial, sino que era para que el profesor se diese cuenta dónde debía empezar su curso.

Se realizó un estudio descriptivo para ver cuántos alumnos provenían del bachillerato del CCH, de la ENP o de otra preparatoria (Fig. 2), para ver la significancia entre el periodo y el bachillerato de origen se utilizó la Ji cuadrada. Posteriormente se llevó a cabo un análisis de varianza seguido de una prueba de comparaciones múltiples de Tukey para contrastar los promedios de calificaciones de los exámenes diagnóstico aplicado por la Facultad (Fig. 3), del aplicado por el docente del grupo (Fig. 4) a los estudiantes provenientes de los distintos

ESTUDIANTES DE LAS DIFERENTES ESCUELAS PREPARATORIAS

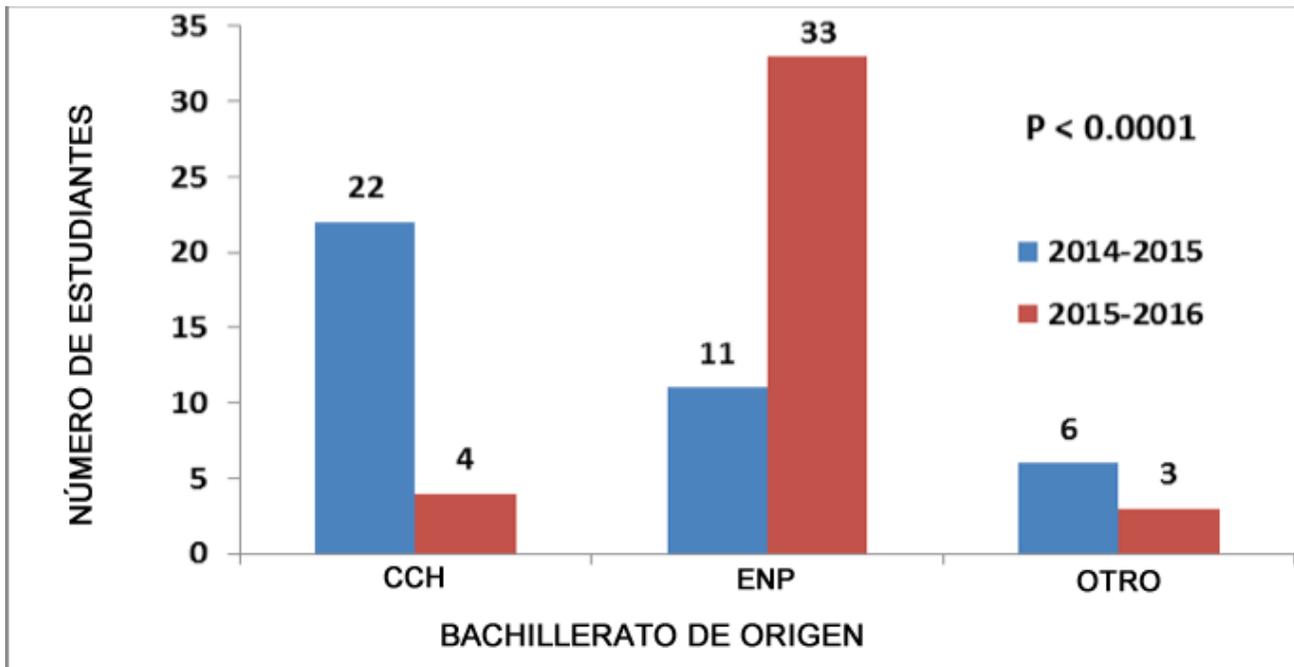


Figura 2. En el periodo 2014-2015 la mayoría de los alumnos provenían del CCH a diferencia de que en el siguiente año escolar, la mayoría de los estudiantes habían estudiado en la ENP. El estadístico de prueba que se empleó fue Ji cuadrada.

bachilleratos entre los diferentes periodos y de éstos entre sí. El nivel de significancia para este estudio fue de 0.05 para las comparaciones de los efectos principales que son los bachilleratos y el periodo (8, 9). El tipo de estudio de esta investigación es retrospectivo, observacional, longitudinal y comparativo (10).

RESULTADOS

Se encontró que en los periodos hubo diferencias en el número de alumnos provenientes de los distintos bachilleratos: en el 2014-2015 la inscripción de alumnos del CCH fue mayor que en el 2015-2016 y el número de estudiantes de la ENP fue mayor en el último periodo ($P < 0.0001$) (Fig. 2). En las evaluaciones diagnósticas (Fig. 3) los resultados fueron los siguientes: En la aplicada por la Facultad, no hubo diferencias en los promedios entre los bachilleratos en cada uno de los dos periodos, ($P > 0.05$) y sí las hubo entre los periodos ($P < 0.0001$) como se ve en la figura 3 en donde las letras A y B indican diferencias significativas, en el periodo 2014-2015 el promedio en las calificaciones fue menor que la del periodo 2015-2016.

En la evaluación diagnóstica del docente (Fig. 4) durante el periodo de 2014-2015 no hubo di-

ferencia entre los promedios (A) obtenidos por los estudiantes con diferente origen de bachillerato ($P = 0.14$); en el periodo 2015-2016 los 4 estudiantes que provenían del CCH tuvieron una calificación muy semejante a los de periodo 2014-2015 (AB), mientras que los 33 estudiantes que provenían de la ENP y los 3 de un sistema diferente al de la UNAM, tuvieron un promedio más alto de calificación (B).

La evolución de las calificaciones en las diferentes etapas del proceso se comparan en la figura 5, en la que también se presentan las calificaciones de las evaluaciones finales de los alumnos del curso de Bioquímica y Biología Molecular. Se encontró que durante el periodo 2015-2016 los estudiantes tuvieron el promedio más alto ($P < 0.05$), al compararse con los promedios del periodo 2014-2015 y lo mismo sucedió en las evaluaciones diagnósticas en las que se observa claramente que los estudiantes del periodo 2014-2015 obtuvieron un promedio más bajo, cuando se contrasta con los del periodo 2015-2016 (Fig. 5). Finalmente se llevó a cabo un estudio para comparar los promedios de calificaciones entre los dos periodos y se encontró, como se observa en la figura 6 que las diferencias fueron significativas ($P < 0.0001$).

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA APLICADA POR LA FACULTAD DE MEDICINA

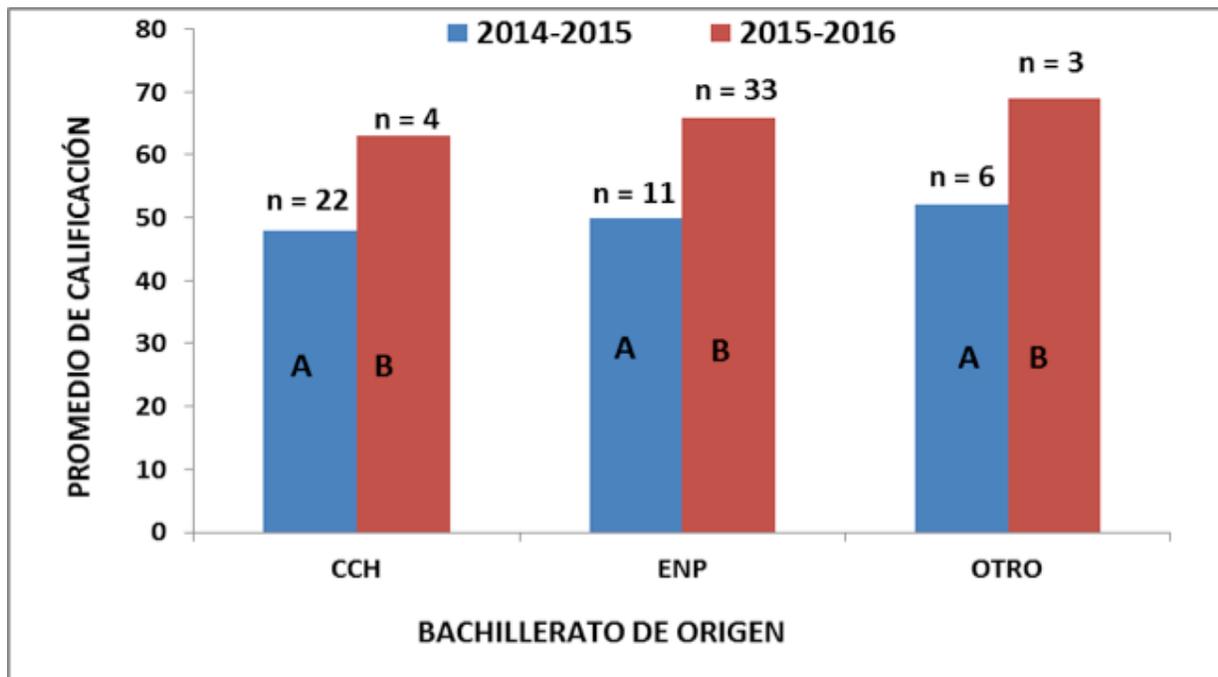


Figura 3. No hubo diferencias en los promedios de calificaciones entre los diferentes bachilleratos en cada periodo ($P > 0.05$) y sí las hubo entre los diferentes periodos ($P < 0.0001$). Las mismas letras indican misma significancia.

EVALUACIÓN DIAGNÓSTICA APLICADA POR UNO DE LOS DOCENTES

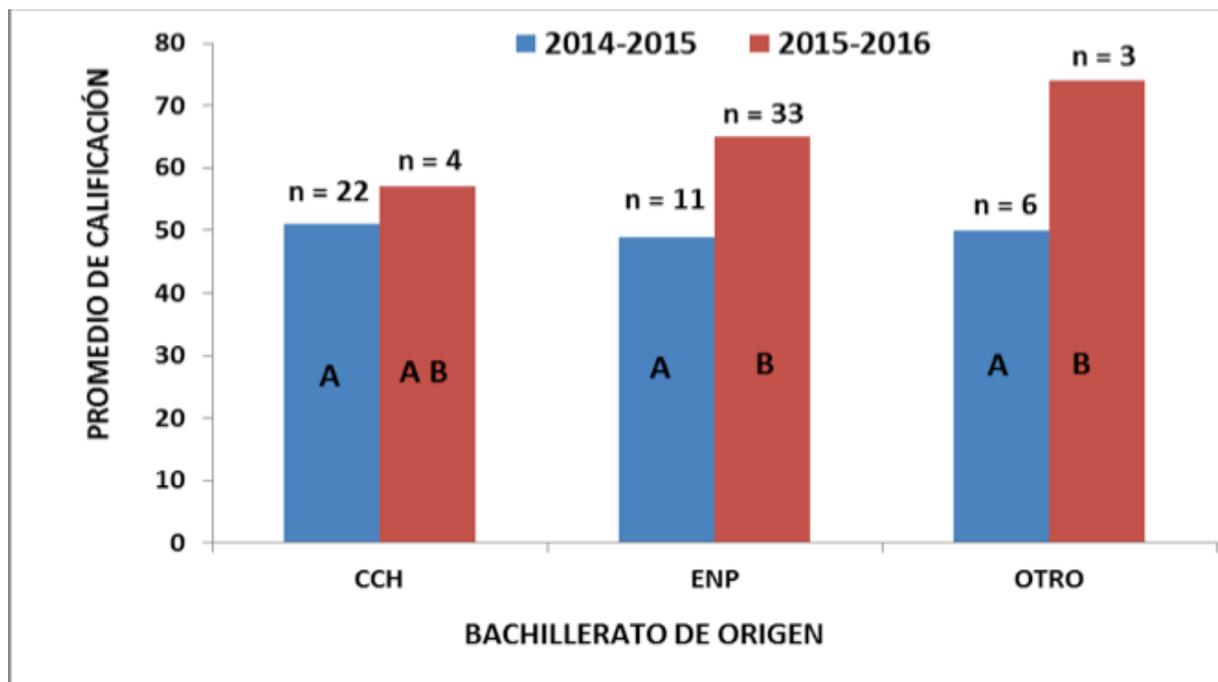


Figura 4. Durante el periodo 2014-2015 las calificaciones de los estudiantes no mostraron diferencias independientemente del bachillerato de origen (A); en el periodo 2015-2016 los 4 estudiantes que provenían de CCH tuvieron una calificación muy semejante a los del periodo anterior, mientras que los que provenían de la ENP y los 3 de un sistema ajeno al UNAM tuvieron un promedio de calificación más alto (B).

CALIFICACIONES OBTENIDAS DURANTE EL PROCESO

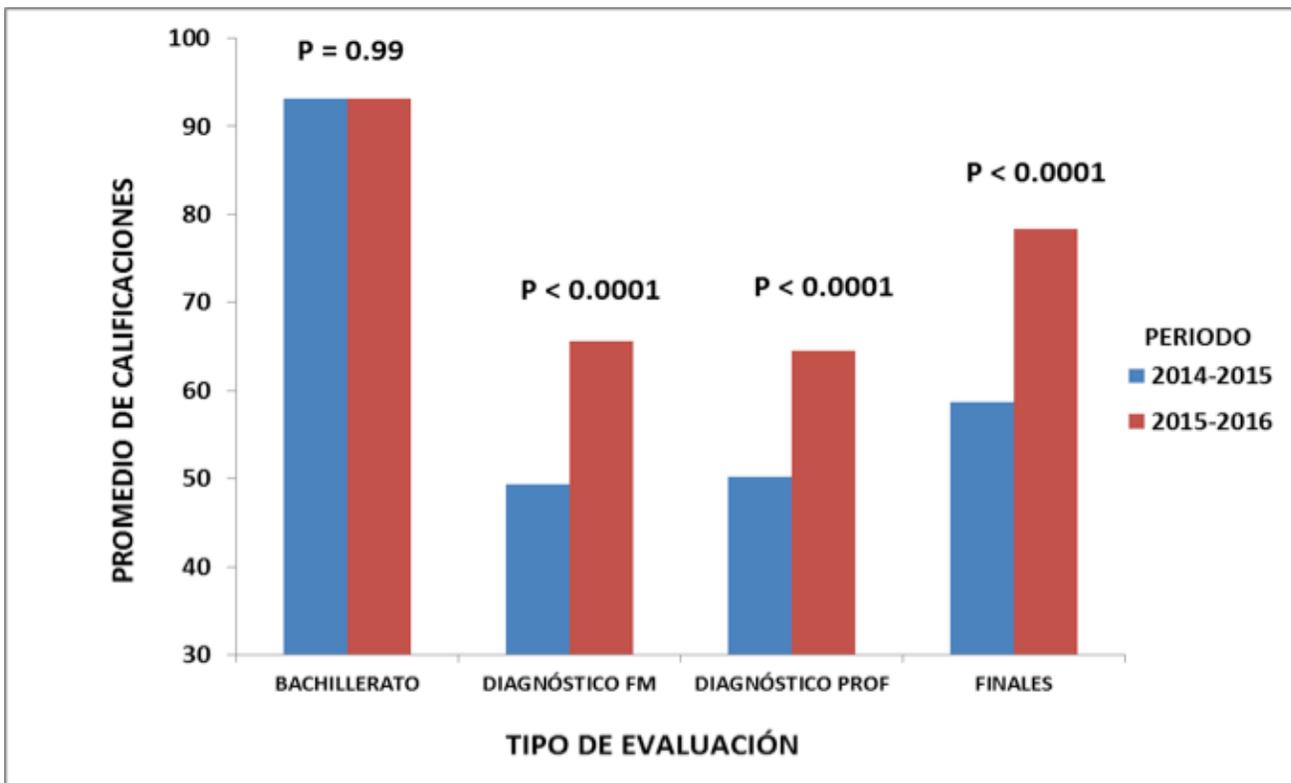


Figura 5. Los promedios de las calificaciones necesarias para que los estudiantes fueran aceptados en la Facultad son muy semejantes en las dos poblaciones ($P = 0.99$); se encontró una diferencia de los promedios de las evaluaciones diagnósticas y finales ($P < 0.0001$).

DISCUSIÓN

Una de las principales interrogantes que frecuentemente se hace en las instituciones educativas como la Facultad de Medicina de la UNAM es el motivo de la alta reprobación en el primer año de la carrera. La respuesta es que hay una variedad de factores, no obstante, al alumno que entra en la Facultad de Medicina de la UNAM se le pide un promedio mínimo de 9.0 para ser admitido por pase automático y además, a los alumnos que vienen de un bachillerato ajeno a las preparatorias de la UNAM, se les reservan pocos lugares y se les aplica un examen de admisión exigiéndoles una calificación alta para ser admitidos. Otros factores que contribuyen son el cambio que los alumnos experimentan al pasar del bachillerato a la Facultad, ya que esto significa un incremento gradual de las exigencias académicas. Sin embargo, se presume que el principal factor, es el nivel de conocimientos que los alumnos traen en su historial académico, puesto que las altas calificaciones con las que egresan la mayoría de

los estudiantes de la preparatoria, no siempre garantiza que su resultado sea óptimo al nivel de la licenciatura.

Ante la pregunta de por qué en el periodo 2014-2015 se presentó un promedio de calificaciones mucho menor que en 2015-2016, la respuesta pudo haber sido a la heterogeneidad tan grande en el ingreso de estudiantes en lo que respecta a los bachilleratos de origen, ya que en el primer periodo 2014-2015 hubo una mayor cantidad de alumnos del CCH que en el periodo 2015-2016, y en este último periodo el número de alumnos de la ENP fue mayor (Fig. 2), ($P < 0.0001$). Ahora, esto puede tener muchas explicaciones, una de ellas es que los alumnos al escoger su grupo ya iban con la certeza de elegir a un grupo de docentes que iban a impartir las asignaturas, pues en este proceso de inscripción no existió una aleatorización en la formación de los grupos y los alumnos que alcanzaron una mayor puntuación en el examen diagnóstico pudieron escoger el grupo. Seguramente esto influyó en la heterogeneidad ya que si se hubiesen aleatorizado la inscripción, los grupos se habrían conformado al azar evitando la selec-

PROMEDIO DE CALIFICACIONES FINALES EN LOS DOS PERIODOS

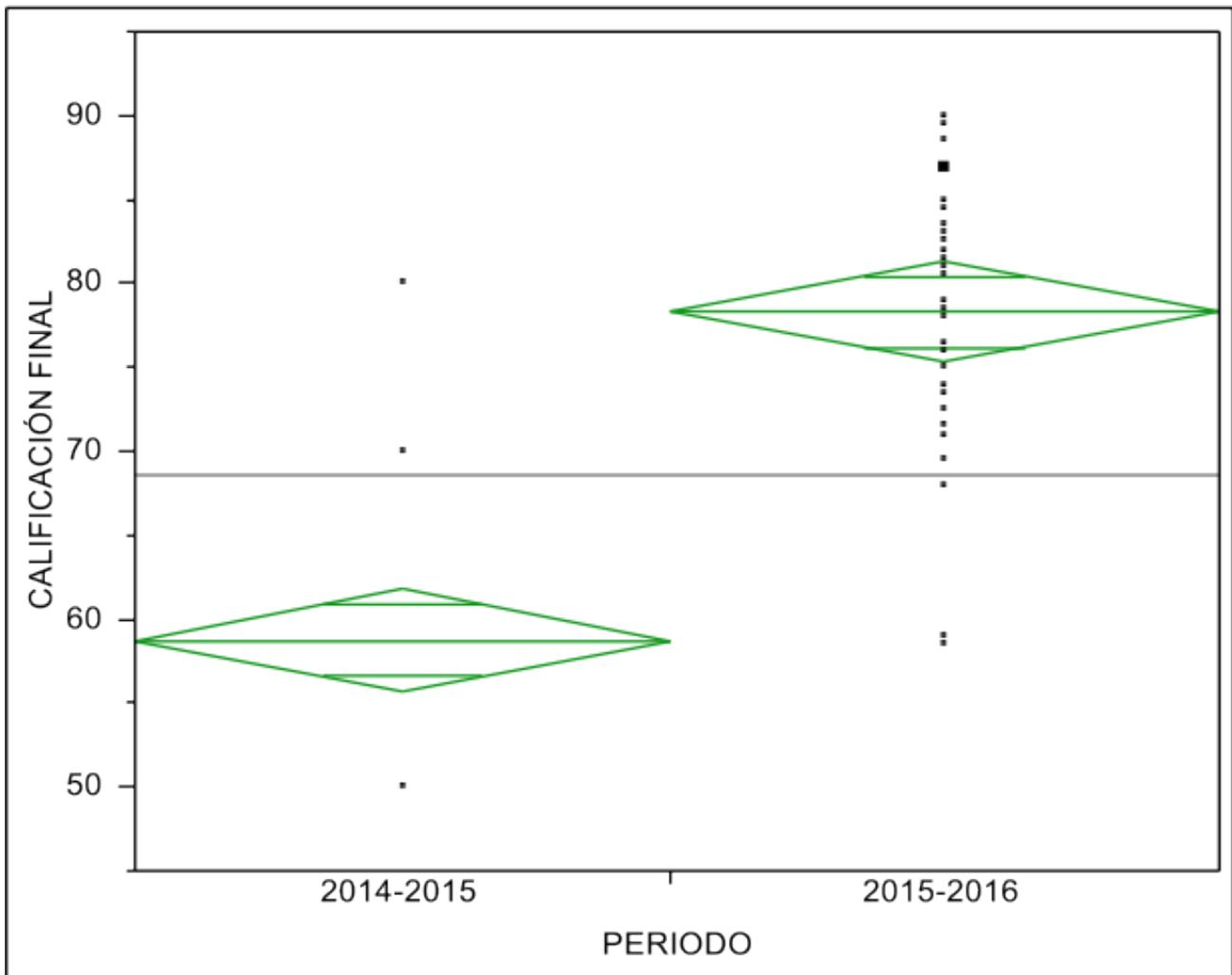


Figura 6. En el periodo 2014-2015 el promedio de calificación final fue de 5.87 mientras que en el periodo 2015-2016 fue de 7.78 ($P < 0.0001$). El estadístico de prueba fue *t* de student para muestras diferentes.

ción con respecto a bachillerato de origen. Sin embargo, esta distribución preferencial permitió explorar de manera diferencial la asociación entre la procedencia de los estudiantes y su desempeño en una asignatura curricular.

AGRADECIMIENTOS. Las calificaciones de las evaluaciones diagnósticas realizadas por la Facultad fueron proporcionadas por la Coordinación de Enseñanza del Departamento de Bioquímica de la Facultad de Medicina, UNAM.



REFERENCIAS

1. Renate Marsiske. 2006. La Universidad de México: Historia y Desarrollo. Revista Historia de la Educación Latinoamericana (Rhela). 8:9-34.
2. <http://www.dgenp.unam.mx/direccgral/index.html> consultada el 14 de enero de 2017
3. http://132.248.38.20/contenido_wp/profesores-del-sistema-incorporado/planes-de-estudio-escuela-nacional-preparatoria/ Consultada el 12 de diciembre de 2016
4. <http://dgenp.unam.mx/planteles/P2/anteced.html>. Consultado el 11 de enero de 2017.
5. <http://www.cch.unam.mx/programasestudio>. Consultado el 4 de diciembre de 2016.
6. rodolfopargaantropologiacchsur.blogspot.mx/2012/09/diferencia-entre-la-enp-y-el-cch.html. Consultado el 8 de enero de 2017
7. <http://www.cch.unam.mx/historia>. Consultado el 4 de diciembre de 2016.
8. Sall J, Lehman A. JMP Start Statistics. A Guide to Statistical and Data Analysis Using JMP and JMP IN Software. Duxbury Press An Imprint of Wadsworth Publishing Company. 1996 by SAS Institute Inc.
9. Triola Mario F. Estadística, Actualización Tecnológica, decimoprimer Edición, Ed. Pearson, 2013, México.
10. Méndez Ramírez I, Namihira Guerrero D, Moreno Altamirano L. Sosa de Martínez C. (1990) El protocolo de investigación. 2da. Edición. Editorial Trillas, México.

LUPUS ERITEMATOSO SISTÉMICO (LES)

Raul N. Ondarza Vidaurreta

Facultad de Medicina, UNAM e Instituto Nacional de Salud Pública, INSP
ondarza@unam.mx

LES es una enfermedad autoinmune crónica, donde el sistema inmunológico ataca a sus propias células produciendo inflamación y daño, debido a la unión de nuestros anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo.

El término lupus deriva del nombre latín para "lobo", debido a que el rostro inflamado del paciente adopta una similitud con la cara de este animal. La enfermedad normalmente se exhibe en la nariz y en las mejillas; un eritema malar con forma de alas de mariposa. El término se atribuye al médico del siglo XII Rogerius, quien lo utilizó para describir el eritema malar clásico.

Puede afectar cualquier parte del organismo, los sitios más frecuentes son la piel (erupciones), el Sistema Nervioso Central, SNC (trastornos neuropsiquiátricos), los pulmones (serositis), articulaciones (artritis) y riñón (glomerulonefritis). Los trastornos de la sangre como la anemia y la trombocitopenia también pueden estar presentes.

La historia de esta enfermedad se puede dividir en tres periodos: clásico, neoclásico y moderno.

La medicación útil para el padecimiento se descubrió en 1894 cuando, por primera vez, se conoció que la quinina era una terapia efectiva. Cuatro años después, el uso de salicilatos en conjunción con la quinina muestra ser todavía más eficiente. Éste fue el mejor tratamiento disponible para los pacientes a mediados del siglo XX, hasta que Hench descubrió el efecto de los corticoesteroides en el tratamiento del LES.

¿Qué es?

El LES o lupus es una enfermedad autoinmune crónica, donde el sistema inmunológico ataca a sus propias células produciendo inflamación y daño, debido a la unión de nuestros anticuerpos a las células del organismo y al depósito de complejos antígeno-anticuerpo.

Puede afectar cualquier parte del organismo, los sitios más frecuentes son el corazón, las articulaciones, la piel, los pulmones, los vasos sanguíneos, el hígado, los riñones y el sistema nervioso.

El curso de la enfermedad es impredecible con períodos de crisis alternados con remisión, se presenta más comúnmente en los africanos y en las mujeres. Las primeras manifestaciones se observan frecuentemente entre los 15 y 45 años de edad. Hasta el momento no hay una cura, por lo que los síntomas se tratan principalmente con corticoesteroides e inmunosupresores.



(2013). Eritema malar con la forma típica de alas de mariposa [fotografía]. Tomada de <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Lupusfoto.jpg#/media/File:Lupusfoto.jpg>

Etiología

El origen es desconocido; sin embargo, como se trata de una enfermedad autoinmune, hay distintos factores que pueden influir en el sistema inmunológico y provocar lupus.

La exposición a la luz solar podría ser un factor de la patología, ya que muchos individuos con lupus tienen fotosensibilidad a los rayos ultravioleta. Asimismo, las hormonas, en concreto los estrógenos femeninos (píldoras anticonceptivas), se han propuesto como causantes de la enfermedad al

acelerar su aparición en mujeres genéticamente predisuestas.

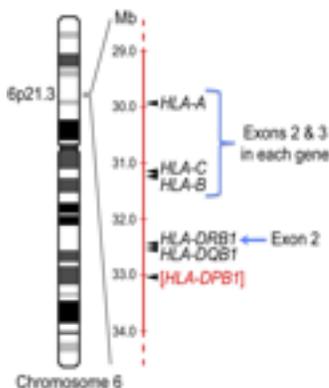
Mecanismos

Hay cuatro mecanismos por medio de los cuales se piensa que se desarrolla el lupus: genéticos, epigenéticos, ambientales y por medicamentos.

Genéticos

Las investigaciones indican que el lupus puede tener un vínculo genético, aunque varios genes necesitan verse afectados y los más importantes se localizan en el cromosoma 6. En el 95 % de los casos, la susceptibilidad genética al lupus está causada por múltiples genes y su identificación ha sido lenta, ya que parece que son diferentes los genes que participan en los variados grupos étnicos. A continuación, se mencionarán:

Genes *HLA* (*Human Leukocyte Antigen System*): debido a que el lupus es una enfermedad autoinmune, los científicos estudiaron primero los genes que controlan el sistema inmune; es decir, todos los de la familia HLA que se localizan en el brazo corto del cromosoma 6. Este cromosoma contiene, además del HLA, al gen *RUNX1* también llamado *AML1*, un factor de transcripción.



Deitiker, P. (2006). Mapa del locus HLA en el cromosoma 6 del humano. Tomada de <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:HLA.svg#/media/File:HLA.svg>

El *HLA* o Complejo Mayor de Histocompatibilidad (MHC), constituido por más de 100 genes y con un papel importante en el trasplante de órganos; cifra las proteínas de la superficie celular con propiedades antigénicas y se le divide en 3 clases:

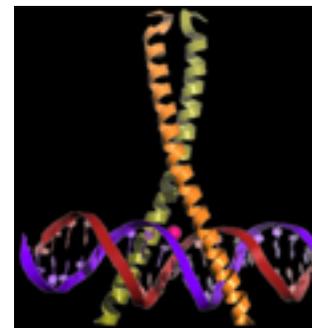
Genes *HLA* de la clase I: estos genes tienen muy poca relación con el lupus.

Genes *HLA* de la clase II: varios genes de este grupo están relacionados al lupus. En un estudio se les dividió en subtipos de acuerdo a varias pruebas sanguíneas, lo que permitió sugerir que no es una enfermedad, sino varias enfermedades parecidas.

Genes *HLA* de la clase III: varios genes de este grupo están relacionados al lupus, los *C4A*, *C2* y ciertas variantes de genes *TNF* elevan el riesgo en algunos grupos étnicos.

Estos genes pueden ser el resultado de una herencia aleatoria, ya que quienes padecen lupus tienen alterados los sitios del gen *RUNX-1*, que puede ser la causa de este padecimiento, encontrado también en personas con psoriasis y artritis reumatoide.

El gen *RUNX1* cifra la subunidad alfa de la proteína CREB (*Camp Response Element-Binding*) involucrada en la regulación de la hemopoyesis y en la supervivencia celular.



(2009). CREB. Tomada de <http://commons.wikimedia.org/wiki/File:CREB.png#/media/File:CREB.png>

Las proteínas CREB son factores de transcripción, los cuales se unen a secuencias de ADN llamadas *elementos de respuesta Camp* y, por lo tanto, aumentan o disminuyen la transcripción de ciertos genes. Estas proteínas se expresan en varios animales incluyendo al hombre.

Genes del complemento

Menos del 5 % de los pacientes con lupus deben su susceptibilidad genética a un simple gen y varios de ellos se relacionan al "sistema del complemento" que es parte del sistema inmune.

Los genes *C1q* del cromosoma 1 algunas veces cifran una variante de la proteína *C1q* del complemento, la cual es menos eficiente que la usual. Las deficiencias de otras proteínas del complemento

indican también una relación con el lupus, las cuales son cifradas por los genes *C4A* y *C2* del cromosoma 6 y los genes *C1r* y *C1s* del cromosoma 12.

El gen *MBL2* del cromosoma 10 es la clave para una proteína que se une al azúcar manosa. En las poblaciones españolas y afroamericanas, ciertas variantes de este gen son más comunes en individuos con lupus.

Otros genes:

Al correlacionar el genoma humano con genes de lupus se encontró que una parte del brazo corto del cromosoma 1 fue positivo lo mismo que otras regiones de los cromosomas 2, 6, 14, 16 y 20.

Epigenéticos

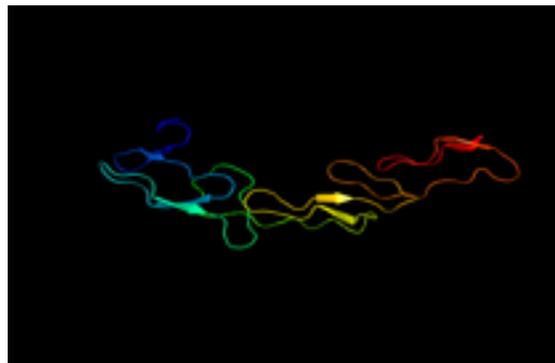
En primer lugar se deben tomar en cuenta los mecanismos epigenéticos que contribuyen al dimorfismo por género, ya que los genes relacionados con la inmunidad en el cromosoma X desmetilado acentúan la severidad del síndrome en mujeres con lupus.

Por el contrario, en los hombres con un solo cromosoma X se requiere de una mayor predisposición genética y/o un mayor grado de desmetilación del DNA para poder desarrollar el síndrome con una severidad igual que en la mujer. La anterior descripción ayuda a explicar por qué existe una predisposición para que el lupus afecte a las mujeres, así como el efecto del gen descrito en el cromosoma X en los pacientes.

Se debe recordar que los patrones de metilación se establecen durante la diferenciación celular, silenciando los genes inadecuados o innecesarios para la promoción de una cromatina condensada, la cual es inaccesible a los factores de transcripción. Precisamente, el gen que cifra a la proteína *CD40*, el cual está localizado en el cromosoma X, es un gen sensible a la metilación.

La proteína *CD40* es un receptor que se localiza en la superficie de las células del sistema inmunológico y se encuentra principalmente en linfocitos B y en células presentadoras de antígeno, tales como los macrófagos y células dendríticas foliculares, en tanto que su ligando *CD40L* se sitúa en la superficie de los linfocitos T.

En los seres humanos la deficiente expresión o la sobreproducción de estas moléculas de superficie de los linfocitos tiene implicaciones clínicas importantes, puesto que los pacientes que no expresan *CD40*



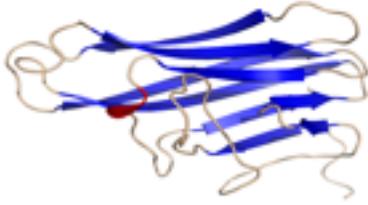
Estructura de la proteína CD40 cifrada por el gen localizado en el cromosoma X. McWhirter SM, Pullen SS, Holton JM, Crute JJ, Kehry MR, Alber T (Jul 1999). "Crystallographic analysis of CD40 recognition and signaling by human TRAF2". Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 96 (15): 8408-13.

son incapaces de efectuar una respuesta inmune dependiente de la inmunoglobulina IgG, por otro lado los pacientes con enfermedades autoinmunes tienen sobreexpresión de estas moléculas y sus linfocitos son refractarios a la apoptosis.

La interacción de estos receptores tiene un papel importante en la inducción y regulación de la respuesta inmune humoral y celular, ya que está implicada en la proliferación y diferenciación de los linfocitos B y de una gran variedad de estirpes celulares que expresan *CD40* e influye además, de manera importante, en las funciones efectoras de los linfocitos T regulando la expresión de moléculas que estimulan y activan a los macrófagos, células NK y endoteliales.

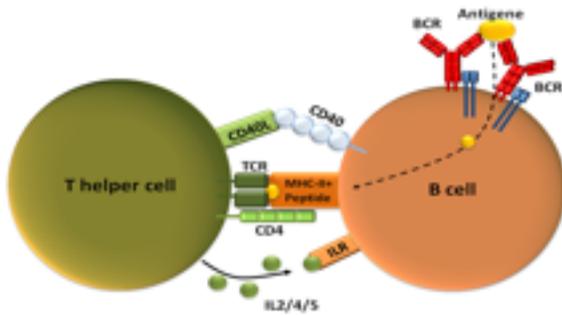
Las células NK (*natural killer*, "asesina natural" en español) son un tipo de linfocitos pertenecientes al sistema inmune. Aunque el ligando *CD40L* se describió originalmente en linfocitos T, su expresión también se ha encontrado en una variedad de células que incluyen a las plaquetas, células madre (*mast cells*), basófilos, linfocitos así como a células no hematopoyéticas (células de músculo liso y epiteliales).

El *CD40L* es una proteína miembro de la superfamilia de moléculas TNF (Factor de la Necrosis Tumoral) del grupo de las citocinas o interleucinas liberadas por las células del sistema inmune que intervienen en la inflamación y destrucción celular secundaria a la artritis reumatoide, así como en otras patologías.



Herati, R. (2007). Estructura del CD40L de humano. Tomada de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Human_CD40L_Crystal_Structure.rsh.png#/media/File:Human_CD40L_Crystal_Structure.rsh.png

En la siguiente figura se muestra la activación de una célula T Helper (TH2) y una célula B así como la interacción de varias moléculas como la de CD40L de la célula TH2 con la CD40 de la célula B.



(2010). Activación de células B dependiente de células T. Tomada de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:T-dependent_B_cell_activation.png#/media/File:T-dependent_B_cell_activation.png

Cambios en la metilación del DNA

La primera prueba de los cambios aberrantes en los patrones de metilación del DNA en el desarrollo del lupus, es que las células T de pacientes muestran DNA totalmente hipometilado. Otras pruebas de la metilación del DNA en la presencia del lupus proceden de los estudios con drogas o medicamentos que desmetilan el DNA.

Una de las drogas más conocidas que se emplean para desmetilar el DNA es la 5-azacitidina, un análogo de la citosina, que se incorpora al DNA cuando se sintetiza de novo. El tratamiento con esta droga causa una amplia hipometilación del genoma, resultando en una expresión alterada de varios genes.

Otras drogas desmetilantes son la procainamida, un inhibidor de las enzimas DNA metiltransferasas

(DNMT1 y DNMT3) y la hidralazina, que disminuye los niveles durante la mitosis.

Recientemente se ha demostrado que la desmetilación de los promotores específicos de varios genes, contribuye a una sobreexpresión aberrante. Estos cambios se presentan en genes como la perforina, cuya desmetilación contribuye a la aniquilación de los monocitos. La perforina es una proteína citolítica presente en los gránulos de los linfocitos (CTLs) y en las células NK.

Modificaciones en las histonas

Tal y como sucede con el papel que juega la metilación del ADN en las alteraciones en lupus, hay que tomar en cuenta que las modificaciones de las histonas también están relacionadas.

En forma similar a los estudios de metilación del DNA en lupus, la mayor evidencia sobre el papel que juegan los cambios en la modificación de las histonas procede del uso de drogas epigenéticas. Por ejemplo, el uso de inhibidores de la desacetilasa de histonas sugiere que la desacetilación está involucrada en la expresión de ciertos genes asociados con esta enfermedad.

Uno de los inhibidores de esta enzima es la tricostatina A (TSA) que revierte la expresión de los genes de las células T humanas, las cuales son fundamentalmente inmunosupresoras.

Resultados parecidos han sido obtenidos con otros inhibidores como el ácido suberoilánilida hidroxámico, el cual no sólo es capaz de revertir la expresión aberrante de ciertos genes sino de modular la enfermedad renal.

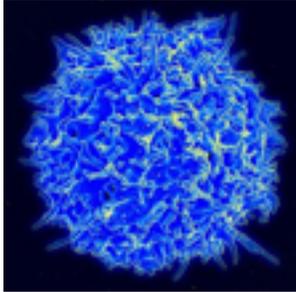
Estos resultados seguramente van a contribuir a la comprensión de los mecanismos que operan en la enfermedad, pero además en el empleo de terapias epigenéticas para el tratamiento o prevención del LES.

Ambientales

El lupus se presenta en los individuos que son genéticamente susceptibles a esta enfermedad, sobre todo cuando se enfrentan a determinados agentes ambientales. Según lo que se sabe, la contribución ambiental está mediada por la desmetilación del ADN de los linfocitos-T o células-T.

Los factores ambientales no sólo pueden agravar el estado de un lupus ya existente, sino que también

pueden desencadenar un inicio de la enfermedad. Entre las causas de este tipo se incluyen ciertos medicamentos como algunos antidepresivos y antibióticos, el estrés extremo, la exposición a la radiación ultravioleta y hormonas e infecciones.



NIAID. (2010). Microfotografía de un linfocito T humano del sistema inmune de un donador sano [fotografía]. Tomada de http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Healthy_Human_T_Cell.jpg#/media/File:Healthy_Human

Todo lo anterior indica que los agentes ambientales como el estrés oxidativo y la dieta, se combinan para inhibir la metilación del ADN de las células T y que las células epigenéticamente modificadas, causan autoinmunidad tipo lupus en gente genéticamente predispuesta, lo mismo que sucede en los ratones.

Por medicamentos

Hay un lupus inducido por medicamentos, el cual es un estado reversible que normalmente se produce en pacientes que han sido tratados de una enfermedad a largo plazo.

El lupus inducido por drogas imita al lupus sistémico, por lo general una vez que el paciente ha dejado el tratamiento no se repiten ni signos ni síntomas de esta enfermedad. Actualmente hay cerca de 40 medicamentos en uso que pudieran causar este estado; si bien, las drogas más comunes son la procainamida, la hidralacina y la quinidina que causan en la mayoría de los pacientes genéticamente susceptibles al lupus.

Fisiopatología

El lupus es el resultado de la interacción entre ciertos genes de predisposición y factores ambientales, que dan lugar a respuestas inmunológicas anormales.

La perturbación inmunológica central en los pacientes con lupus es la producción de autoanticuerpos dirigidos a varias moléculas en el núcleo, el citoplasma y la superficie celular, además de las moléculas como IgG y factores de la coagulación.

Diagnóstico

No existe una prueba inequívoca para el diagnóstico, por lo que este se basa en la clínica y los hallazgos analíticos. La elevación del anticuerpo antinuclear (ANA, por sus siglas en inglés) a títulos de 1:40 o más es el criterio diagnóstico más sensible. Los anticuerpos antinucleares son inmunoglobulinas dirigidas contra antígenos nucleares, los cuales se unen a epítopes de moléculas de DNADN, RNA o proteínas de localización nuclear o citoplasmática.

Los ANA forman el pilar principal de un estudio serológico para lupus. Otros estudios rutinarios efectuados son los niveles del sistema del complemento, enzimas del hígado y un recuento completo de la sangre.

Clasificación

El Colegio de Reumatología de Estados Unidos estableció 11 criterios en 1982, que se revisaron en 1997, como instrumento de clasificación para poner en funcionamiento la definición de lupus en las pruebas clínicas.

Un paciente debe presentar 4 de los 11 síntomas que enseguida se anotan, ya sea simultáneamente o en serie, durante un determinado periodo de observación, para ser clasificado como lupus.

1. *Rash malar* (o rash en alas de mariposas, área rojiza que cubre las mejillas y la nariz)
2. Lupus discoide (manchas rojas y escamosas en la piel que causa heridas)
3. Fotosensibilidad (reacción adversa a la luz solar)
4. Úlceras orales
5. Artritis
6. Afectación renal
7. Neurológicas:
 - a) Convulsiones
 - b) Psicosis
8. Serositis:
 - a) Pleuritis (inflamación de la membrana de los pulmones)
 - b) Pericarditis (inflamación de la membrana del corazón)
9. Hematológicas:
 - a. Anemia hemolítica (bajo recuento de glóbulos rojos) con reticulosis.

- b. Leucopenia (bajo recuento de glóbulos blancos)
- c. Linfocitopenia (bajo recuento de linfocitos)
- d. Trombocitopenia (bajo nivel plaquetario)

10. Inmunológicas:

- a. Anticuerpos anti-ADN
- b. Anticuerpos anti-SLM (son proteínas que fueron descubiertas en un paciente con una forma de *Systemic I Lupus Erythematosus* [SLE])
- c. Falso positivo para sífilis o positivo a anticuerpos antifosfolípidos

11. Positivo a fluorescencia de anticuerpos antinucleares

Algunos pacientes pueden tener lupus sin presentar cuatro de los síntomas y se asocia a otras manifestaciones, además de las que se mencionaron.

Tratamiento

El lupus es una enfermedad crónica que no tiene cura, pero existen algunos medicamentos como los corticoesteroides y los inmunosupresores que la pueden controlar y prevenir los brotes.

Los fármacos antirreumáticos, modificadores de la enfermedad, actualmente en uso son los antimaláricos (por ejemplo, hidroxicloroquina), la azatioprina y el micofenolato. La ciclofosfamida se usa para nefritis severa u otras complicaciones de órganos dañados.

Los pacientes que requieren esteroides frecuentemente pueden desarrollar obesidad, diabetes y osteoporosis; de ahí que los esteroides se deben evitar siempre que sea posible. Algunas medidas como evitar los rayos solares (para prevenir problemas derivados de la fotosensibilidad) también pueden tener algún efecto.

Pronóstico

En la década de los 50 la mayoría de los pacientes diagnosticados con LES vivían menos de 5 años, pero los avances en el diagnóstico y el tratamiento, han aumentado la supervivencia al punto en que más de un 90 % de los pacientes ahora vive más de 10 años y muchos pueden vivir relativamente bien sin que se presenten síntomas.

El caso más común de muerte es la infección debido a la inmunosupresión como resultado de los medicamentos usados para controlar la enfermedad. El pronóstico es normalmente peor para hombres

y niños que para mujeres y si los síntomas siguen presentes después de los 60 años, el padecimiento tiende a tomar un curso más benigno.

Epidemiología

La prevalencia en la población se encuentra entre 4 y 250 casos por cada 100 000 habitantes; sin embargo, estas estadísticas varían en distintas partes del mundo, encontrándose que, por ejemplo en Norteamérica, Asia y en el norte de Europa afecta a 40 de cada 100 000 habitantes, con una mayor incidencia entre la población hispana y afroamericana.

Cerca de un 90 % de los casos corresponde al grupo de mujeres en edad fértil y la padecen de 5 a 15 veces más a menudo que los hombres. Esta enfermedad parece estar más extendida entre mujeres.

Aparece, sobre todo, al final de la segunda década de vida del paciente y al principio de la tercera. Puede iniciarse antes de la pubertad en un 20 % de los casos. Solamente en un 10-15 % de los casos tiene su comienzo a partir de los 50 años.

Las personas con parientes que sufren de LES, de artritis reumatoide o de púrpura trombocitopénica (TTP) tienen un riesgo ligeramente más elevado que la población en general. Una persona con uno de los padres o un hermano con el padecimiento, tiene un 10 % más de posibilidad de desarrollarla; sólo un 5 % de los niños nacidos de padres con lupus desarrollará la enfermedad.

Referencias

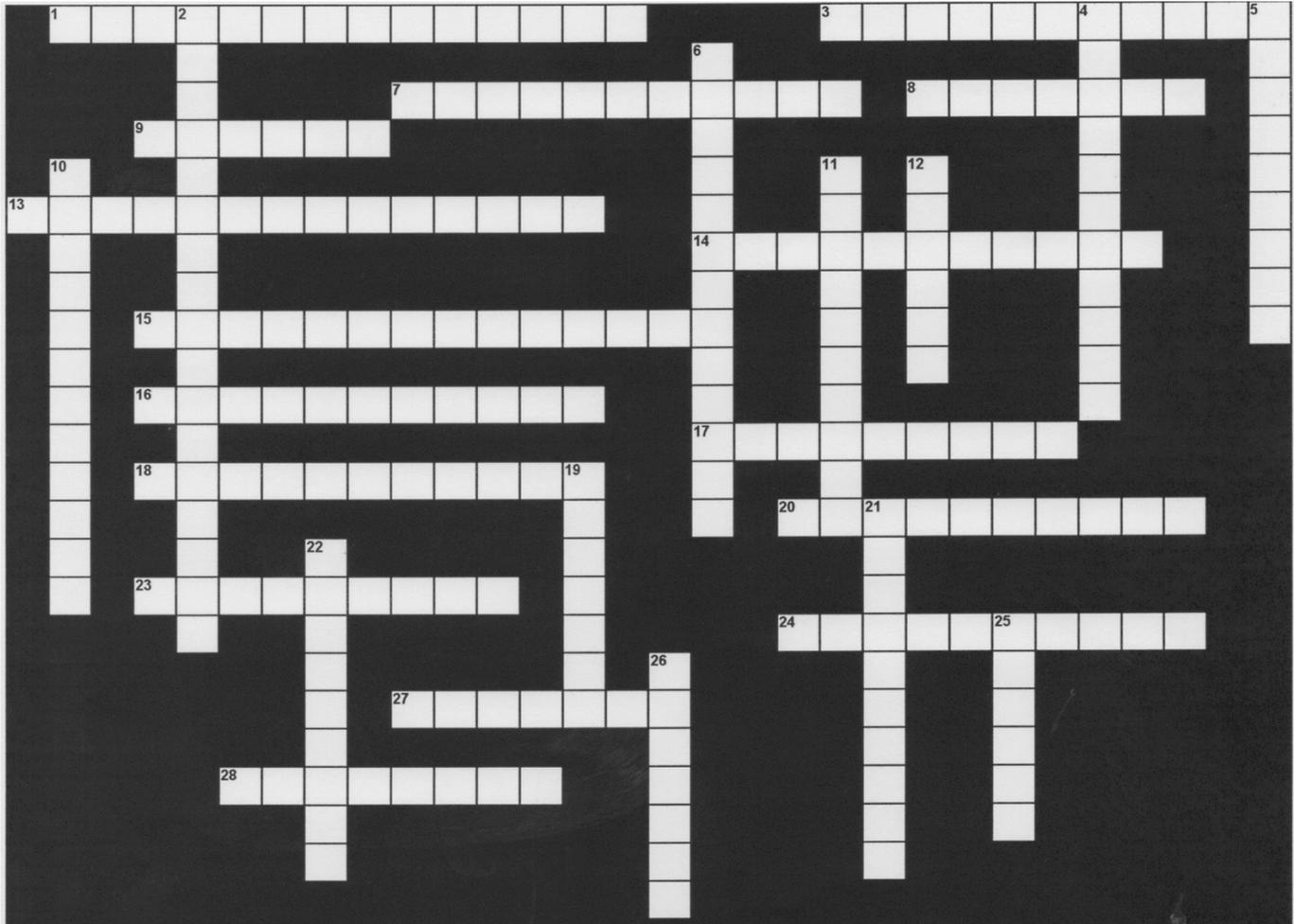
- Cale, C. M., Morton, L. y Goldblatt, D. (2007). Cutaneous and other lupus-like symptoms in carriers of X-linked chronic granulomatous disease: incidence and autoimmune serology. *Clinical and Experimental Immunology*, 148(1):79-84.
- Chung, S. A., Taylor, K. E., Graham, R. R., Nititham, J., Lee, A. T., Ortmann, W. A., et ál. (2011). Differential genetic associations for systemic lupus erythematosus based on Anti-dsDNA autoantibody production de Bakker PIW, editor. *PLOS Genetic*, 7(3).
- Costa-Reis, P. y Kathleen, E. (2013). Genetics and Epigenetics of Systemic Lupus Erythematosus. *Current Rheumatology Reports*, (15), 369.
- Cui, Y., Sheng, Y. y Zhang, X. (2013) Genetic susceptibility to SLE: recent progress from GWAS. *Journal of Autoimmunity*, (41), 25-33.
- De Ravin, S. S., Naumann, N., Cowen, E. W., Friend, J., Hilligoss, D., Marquesen, M., et ál. (2008).

- Chronic granulomatous disease as a risk factor for autoimmune disease. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 122(6), 1097-1103.
- Deapen, D., Escalante, A., Weinrib, L., Horwitz, D., Bachman, B., Roy Burman, P., et ál. (1992). A revised estimate of twin concordance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheumatology Journal*, 35(3), 311-318.
- Han, J. W., Zheng, H. F., Cui, Y., Sun, L. D., Ye, D. Q., Hu, Z., et ál. (2009). Genome-wide association study in a Chinese Han population identifies nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. *Nature Genetics*, 41(11), 1234-1237.
- Harley, J. B., Alarcón-Riquelme, M. E., Criswell, L. A., Jacob, C. O., Kimberly, R. P., Moser, K. L., et ál. (2008). Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXX, KIAA1542 and other loci. *Nature Genetics*, 40(2), 204-210.
- Lee, Y. H., Witte, T., Momot, T., Schmidt, R. E., Kaufman, K. M., Harley, J. B., et ál. (2005). The mannose-binding lectin gene polymorphisms and systemic lupus erythematosus: two case-control studies and a meta analysis. *Arthritis Rheumatology Journal*, 52(12), 3966-3974.
- Ohlenschlaeger, T., Garred, P., Madsen, H. O., Jacobsen, S. (2007). Mannosebinding lectin variant alleles and the risk of arterial thrombosis in systemic lupus erythematosus. *The New England Journal of Medicine*, 351(3), 260-267.
- Sanford, A. N., Suriano, A. R., Herche, D., Dietzmann, K., Sullivan, K. E. (2006). Abnormal apoptosis in chronic granulomatous disease and autoantibody production characteristic of lupus. *Rheumatology Oxford*, 45(2), 178-181.
- Truedsson, L., Bengtsson, A. A., Sturfelt, G. (2007). Complement deficiencies and systemic lupus erythematosus. *Journal of Autoimmunity*, 40(8), 560-566.

CRUCIBIOQ[®]

ENFERMEDADES METABÓLICAS II

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



HORIZONTALES

1 La acil-CoA _____ de cadena larga cataliza el primer paso en la oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria, su deficiencia se debe a una mutación autosómica recesiva en un gen que la codifica, puede ser severa ya que en el recién nacido ocasiona cardiomiopatías ya sea hipertrófica o dilatada por debilidad, arritmias, hepatomegalia que puede ocasionar la muerte; en adolescentes y adultos además de

3 hepatomegalia y cardiomiopatía, generalmente ocasiona lesiones músculo esqueléticas y calambres, el cuadro se agudiza con el ejercicio. Hormona que se produce en el lóbulo posterior de la hipófisis, es encargada de la reabsorción de agua en el cuerpo y de concentrar orina en los riñones; cuando por la presencia de tumores, extirpación o daño en la hipófisis hay alteración en su producción, los riñones no pueden concentrar la orina, la cual se eliminan muy diluida en grandes cantidades, lo que ocasiona la necesidad de ingerir muchos líquidos, la patología ocasionada por este cuadro se llama diabetes insípida.

- 7** La oxidación del sustrato que ocasiona esta enfermedad se realiza en el hígado por la acción de la deshidrogenasa específica a acetaldehído, sustancia que es ligeramente tóxica pero que rápidamente es oxidada a acetato por la aldehído deshidrogenasa; la administración de disulfiram se ha recomendado para alejar al paciente del agente causante de esta enfermedad ya que la ingesta de ambos le ocasiona grandes molestias (nauseas, vómito, sudoración, etc.); la acción de este medicamento es la de inhibir la oxidación hepática del acetaldehído, de modo que su concentración puede llegar a diez veces mayor de lo normal, por otro lado, el disulfiram es un inhibidor de la dopamina β -hidroxilasa cerebral, lo que deprime la síntesis de catecolaminas, estos dos hechos pueden ser los causantes de muerte.
- 8** Vitamina soluble del complejo B, es coenzima de varias carboxilasas, una vez que ha cumplido su misión debe separarse de la enzima por la acción de la biotinidasa, una enzima que si se encuentra deficiente por mutación en el gen *BTD*, será responsable de que se acumulen en concentraciones tóxicas el lactato, cuerpos cetónicos y derivados del propionato entre otros, lo que ocasiona vómito, rechazo al alimento y convulsiones. Una vez diagnosticado en el recién nacido, el tratamiento es la administración de por vida, de esta vitamina.
- 9** La toxina del _____ que es secretada por el *Vibrio cholerae* cataliza la transferencia de la ADP-ribosa del NAD^+ a la subunidad alfa de la proteína G estimuladora (Gs) lo que la mantiene activada y con eso se bloquea la actividad GTPasa, esto provoca que la adenil ciclasa de las células epiteliales intestinales se mantenga activa lo que desencadena la secreción continua de Cl^- , HCO_3^- y agua ocasionando una rápida deshidratación; el tratamiento de elección, además del empleo de antibióticos es la administración de sueros para reponer los iones perdidos.
- 13** El aminoácido que da lugar a esta enfermedad se convierte en tirosina gracias a la participación de dos enzimas: la hidroxilasa específica y la dihidropteridina reductasa; por un trastorno metabólico hereditario puede presentarse en el recién nacido un cuadro en el que se acumula el sustrato y puede pasar de 0.061 mM (1 mg/dl) hasta 1.21 mM (20 mg/dl), esta patología debe detectarse en los primeros días del nacimiento y atenderse de por vida limitando el consumo de alimentos que lo contienen, de lo contrario habrá inhibición de desarrollo mental e intelectual, presentar convulsiones, problemas del comportamiento o desórdenes psiquiátricos, además al no haber la adecuada síntesis de tirosina se verán afectadas las vías de síntesis de melanina y catecolaminas.
- 14** Dentro de este grupo de enfermedades se encuentra, por ejemplo, el hipotiroidismo, que es ocasionada por la producción de anticuerpos que impiden que la glándula tiroidea produzca la cantidad de hormonas tiroideas necesarias para resolver las necesidades del individuo; o bien la presencia de títulos altos del anticuerpo, llamado factor reumatoide presente en la sangre el cual puede ser considerado como un factor de riesgo previo al desarrollo de la artritis.
- 15** La cetoacidosis, el coma _____ y la hiperosmolaridad son las tres características críticas de la diabetes mellitus, la primera se debe a que al oxidarse los ácidos grasos generan una gran cantidad de cuerpos cetónicos que al acumularse en sangre y orina alcanzan niveles tóxicos; la segunda, al aumento de glucosa en la circulación que ante la disminución o falta de insulina que permita su ingreso a la célula para su degradación y la tercera, a que el riñón al tratar de compensar los niveles altos de glucosa sanguínea permite que aumente el volumen de orina lo que conduce que al haber una gran eliminación de agua se concentre el sodio, la glucosa y otras sustancias en la sangre, todo esto, agrava el cuadro diabético.
- 16** En este proceso interviene una cascada de reacciones enzimáticas que permite que cuando hay una herida, la protrombina por acción del calcio y otros componentes de lugar a la trombina, molécula que convierte al fibrinógeno en fibrina, una estructura que sella la herida; en este proceso intervienen dos vías de activación (intrínseca y extrínseca) en las que intervienen algunos de los diferentes factores de este proceso, por ejemplo la deficiencia del factor XII no conducen a hemorragias a diferencia que la ausencia del factor XI sí. Este proceso puede ocurrir en lugares y momentos indeseables, como cuando en las venas se provoca la interrupción del flujo sanguíneo y produce un trombo formado por plaquetas, proteínas y desechos celulares que al desprenderse y emigrar puede ser responsable de una embolia pulmonar o cardíaca.
- 17** Aminoácido esencial para la síntesis de las proteínas y un importante donador de grupos metilo, su degradación se inicia con la participación de la _____ adenosil-transferasa presente en todos los organismos, da lugar a otros metabolitos como son cisteína, taurina y glutatión, entre otros. Cuando por un error

- genético debido a mutaciones severas hay la deficiencia de la enzima hace que se acumule el sustrato, que en casos extremos puede ser responsable de temblor, trastornos en los movimientos y cierta discapacidad intelectual.
- 18** La piruvato _____ es la enzima mitocondrial que en presencia de biotina cataliza la formación del ácido que va a iniciar la ruta de la gluconeogénesis, su deficiencia que es de carácter hereditaria autosómica recesiva, ocasiona disminución en la síntesis del ácido oxalacético, además de hipoglucemia; debe hacerse un diagnóstico precoz en el recién nacido y con ello evitar la acidemia láctica y el retraso psicomotor, además se debe proporcionar una dieta rica en carbohidratos para evitar la hipoglucemia.
- 20** El envenenamiento por plomo recibe el nombre de _____, en esta enfermedad se genera anemia porque disminuye la vida de los eritrocitos, afecta la síntesis del grupo hemo de la hemoglobina y con ello altera el transporte de oxígeno, además puede remplazar, entre otros iones, al calcio y con ello modificar su homeostasis y su captación por los canales de la membrana, ocasiona nefrotoxicidad, aminoaciduria, glucosuria y se ha asociado al cáncer de pulmón, vejiga y cerebro; este metal es un inmunosupresor ya que disminuye las inmunoglobulinas y los linfocitos B. Los principales síntomas de esta intoxicación son estreñimiento, vómito, dolor abdominal, palidez, punteado en la retina y heces negras.
- 23** Para que los ácidos grasos de cadena larga puedan ser oxidados en la matriz mitocondrial, primero, deben ser activados en presencia de ATP y CoA en el citosol, posteriormente en la membrana externa mitocondrial se unen transitoriamente a la _____ y son transportados a través de la membrana interna hacia la matriz donde se depositan como acil-CoA; una mutación del tipo autosómica recesiva impide la síntesis de las enzimas acil transferasas I y II para realizar correctamente esta traslocación lo que ocasiona hipoglucemia, hiperamonemia y aciduria en las primeras 48 horas después del nacimiento que puede conducir a la muerte. Cuando la expresión de la alteración genética es leve, puede, mediante el tratamiento adecuado ser compatible con la vida.
- 24** La carnitina es una molécula que interviene en el _____ de los ácidos grasos hacia la matriz mitocondrial para su oxidación; cuando por un defecto genético hay error en su producción ocasiona una hipoglucemia hipocetónica por defecto en la producción de cuerpos cetónicos que puede conducir al coma; el tratamiento consiste en evitar el ayuno prolongado y una dieta con restricción de grasas, además de administrar como suplemento la molécula faltante.
- 27** Esta enfermedad se caracteriza por la intolerancia del niño o del adulto al gluten presente en cereales como cebada, centeno o avena debido a una alteración genética; esta intolerancia produce una lesión característica en la mucosa intestinal en la que hay atrofia de las vellosidades y destrucción parcial de la región donde se absorben los alimentos. El sistema inmunológico identifica al gluten como un agente extraño al organismo, mismo que produce anticuerpos que alteran la digestión y la absorción de los alimentos.
- 28** La enfermedad _____ cerebral, se debe a una interferencia en el aporte normal de sangre al cerebro que causa pérdida parcial o permanente del movimiento, memoria, razonamiento y/o lenguaje; la disminución del riego sanguíneo provoca hipoxia y glucolisis anaeróbica, la isquemia inhibe la transmisión sináptica por falta de ATP, lo que conduce a la muerte de tejido neuronal.

VERTICALES

- 2** Así se designa a un grupo de alteraciones en la proteína de los glóbulos rojos encargada de transportar el oxígeno desde los pulmones hacia los tejidos corporales, muchas de ellas son de carácter hereditario en las que -entre otras- hay sustitución de aminoácidos en alguna de sus dos pares de cadena polipeptídicas (dos α y dos β), cuando en las cadenas β hay la sustitución del ácido glutámico de la posición 6 que tiene carga negativa, por valina que es hidrófoba, ocasiona una modificación de la estructura proteica que deforma al glóbulo en forma de hoz lo que da lugar a la anemia drepanocítica.
- 4** Así se llama al estudio relacionado con los mecanismos o factores que participan en la regulación de los genes, que puede heredarse, pero sin que haya cambios en la secuencia de nucleótidos, de esta manera, se induce o se reprime su expresión, lo que permite que la célula se adapte a los cambios ambientales; uno de esos mecanismos es la metilación de la citosina que conduce al silenciamiento de genes promotores y con ello se impide la transcripción, constituyendo un mecanismo de defensa contra virus y parásitos. (Inmunopatogenia de las enfermedades autoinmunes).

- 5** Esta enfermedad se debe a un trastorno genético que se transmite de forma autosómica recesiva y es causada por la mutación en los genes que conducen a la síntesis de la tirosinasa, enzima que permite que la tirosina mediante algunos intermediarios sintetice en los melanocitos, la melanina que es el pigmento colorido de la piel, cabello y el iris de los ojos.
- 6** Enfermedad en la que hay una falla en la síntesis de la urea debida a un trastorno genético de herencia autosómica recesiva que se genera por las mutaciones en los genes que codifican a las enzimas del ciclo de la urea, quedan excluidos los defectos ocasionados por la deficiencia de la ornitina transcarbamoilasa que se hereda ligada al cromosoma X.
- 10** Este cuadro se presenta cuando hay aumento en la degradación de lípidos, posiblemente por un suministro insuficiente de carbohidratos debido a un régimen dietético o por una enfermedad como la diabetes mellitus.
- 11** Aminoácido esencial de las proteínas, su degradación correcta conduce a la formación de acetil-CoA y propionil-CoA para integrarse al ciclo de Krebs; cuando hay una mutación en el gen *HADH2* del cromosoma X se produce la deficiencia de la enzima 2-metil-3-hidroxi-butiril-CoA lo que ocasiona aciduria orgánica con la acumulación en plasma y orina de ácidos orgánicos en varones recién nacidos, esto puede llegar a ocasionar daño neurológico, con regresión del lenguaje, alteraciones visuales y auditivas. Se puede diagnosticar por el perfil de ácidos orgánicos durante el embarazo y el tratamiento es ofrecer una dieta restringida de las proteínas ricas en el aminoácido.
- 12** Conjunto de enfermedades que pueden desarrollarse por diferentes causas: radiaciones ionizantes, productos químicos, humo de tabaco, agentes contaminantes, virus del papiloma humano o tener un origen genético debido a una mutación ocasionada por translocación, deleción, ganancia o pérdida en alguno de los genes que codifican receptores de factores de crecimiento; al haber la mutación se pierde la regulación y hay una división celular descontrolada ya que se pierden las características propias y se adquieren de otras con la capacidad de invadir a diferentes órganos a través de los sistemas linfático y circulatorio lo que ocasiona el desarrollo de tumores generalmente de crecimiento rápido que de no ser tratados oportunamente, conducen a la muerte.
- 19** Enzima que se produce en el páncreas y en las glándulas salivales, ayuda a digerir a los carbohidratos; cuando hay una pancreatitis aguda, además de la inflamación característica, se triplican sus valores en suero los que retornan a la normalidad después de 48-72 horas, la elevación de sus valores en orina tarda de 7 a 10 días en normalizarse.
- 21** Grupo de enfermedades hereditarias caracterizadas por la anomalía en los genes que codifican a alguna de las cadenas α o β -globina; la estructura de las cadenas no se encuentra alterada, pero una de ellas está ausente o se encuentra en pequeñas cantidades, cuando esto ocurre el organismo intenta compensar esta ausencia o disminución, con un aumento en la síntesis de las cadenas existentes lo que genera hemoglobinas inestables y como consecuencia anemia hemolítica por destrucción de glóbulos rojos; en los casos graves, el tratamiento indicado es la transfusión sanguínea frecuente o trasplante de médula ósea.
- 22** Una enfermedad más habitual del grupo de las _____ es la de Gaucher caracterizada por la acumulación de glucocerebrósidos debido a la deficiencia o ausencia de la glucocerebrosidasa específica; el lípido se acumula en los tejidos causando hepatoesplenomegalia, en los casos más graves también se acumula en sistema nervioso central ocasionando lesiones cerebrales.
- 25** El síndrome de Lesch-Nyhan es una enfermedad grave ligada al cromosoma X, la ausencia de hipoxantina-guanina-fosfo-ribosil-transferasa mantiene elevada la concentración de la _____ e impide que se sintetice inosina 5-monofosfato, en su lugar se metaboliza xantina y ácido úrico, esto conduce a un cuadro de gota en niños varones, además, se caracteriza por la presencia de alteraciones neurológicas graves: parálisis cerebral, retraso mental y un comportamiento de automutilación ya que los pacientes se muerden, labios, lengua y manos.
- 26** Este tipo de acidosis se presenta cuando hay dificultad en la disponibilidad de oxígeno lo que impide que se realice la glucólisis aeróbica, en general, todas aquellas condiciones que disminuye el aporte de oxígeno a los tejidos ya sea insuficiencia respiratoria, cardíaca, hepática o renal, anemia o shock propician la reducción del piruvato y la acumulación del metabolito que la origina; hay anorexia, náuseas, vómito, depresión del SNC que puede conducir al estado de coma; la causa más común es la realización intensa de ejercicio aunque también puede deberse a la administración de los medicamentos contra el VIH que son inhibidores de la transcriptasa inversa de los análogos de nucleósidos o a la metformina, una sustancia de la familia de las biguanidas un medicamento utilizado en la diabetes; el tratamiento de elección es el aumento de la ventilación pulmonar.



Estimados Miembros Numerarios

MESA DIRECTIVA 2015 - 2017

PRESIDENTE
DR. MIGUEL LARA FLORES

VICE-PRESIDENTE
DRA. IRENE BEATRIZ CASTAÑO
NAVARRO

SECRETARIO TESORERO
DRA. ELDA GUADALUPE ESPÍN
OCAMPO

SUB-SECRETARIO TESORERO
DR. JORGE LUIS FOLCH MALLOL

SOCIOS FUNDADORES

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 Vidaurreta
Dr. Efraín G. Pardo Codina
Dr. Guillermo Soberón Acevedo

La Directiva de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C., conforme a los estipulado en el artículo 67 incisos a) y b) de los estatutos vigentes, convoca a su membresía a presentar candidaturas de socios numerarios para ocupar los puestos de Vicepresidente (uno) y Subsecretario (uno) de la Mesa Directiva de esta Sociedad, así como a candidatos para ocupar los puestos de Vocales(cuatro) en la Comisión de Admisión para el bienio 2017-2019. Las propuestas enviadas se harán llegar por escrito a la Directiva acompañadas de un breve resumen curricular del candidato y de un escrito donde éste exprese su aceptación a participar en las elecciones.

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

Asimismo se convoca a la **Primera** Asamblea General Ordinaria para el **viernes 02 de Junio de 2017 a las 17:00 horas** en el Auditorio Antonio Peña Díaz en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM, 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 **viernes 16 de Junio de 2017 a las 17:00 horas** en el mismo Auditorio para llevar a cabo las elecciones.

El orden del día para la Primera Asamblea General Ordinaria del viernes 02 de Junio de 2017 será:

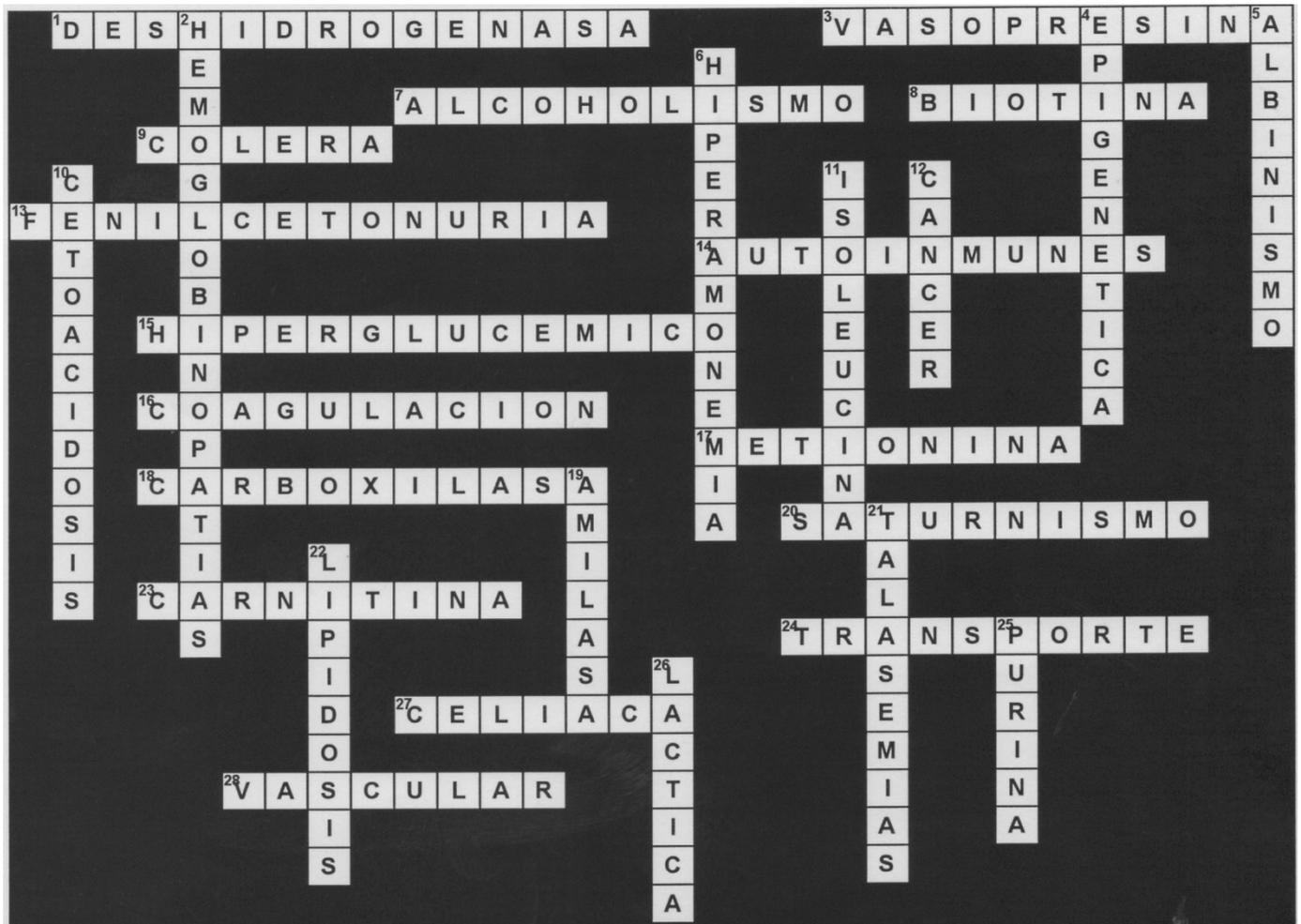
- 1) Lectura de la Sesión anterior
- 2) Dar a conocer la lista de candidatos para ocupar los puestos de Vicepresidente y Subsecretario y miembros de la Comisión de Admisión para el bienio 2017-2019, que fueron propuestos por la membresía en respuesta a la Convocatoria emitida el 04 de Mayo de 2017, por parte de la Directiva de la Asociación
- 3) Propuesta por parte de la Asamblea de nombres adicionales de candidatos.
- 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 Asociación. Los votos se recibirán desde las 18:00 horas del 02 de junio de 2017 y solamente se tomarán en cuenta los votos que se reciban antes de las 00:00 (cero) hrs del mismo día en que se efectúe la Segunda Asamblea General Ordinaria.
- 7) Convocatoria a la Segunda Asamblea General Ordinaria de asociados de la Sociedad Mexicana de Bioquímica A.C. que se celebrará el **viernes 16 de junio de 2017 a las 17:00 horas** en el Auditorio Antonio Peña Díaz en el Instituto de Fisiología Celular de la UNAM.

En esta segunda asamblea se hará el conteo de los votos y comunicación de los candidatos electos para los puestos de Subsecretario, Vicepresidente y vocales.

La Mesa Directiva
Bienio 2015-2017

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®] ENFERMEDADES METABÓLICAS II

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



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

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

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

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

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

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

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

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

5) Referencias. Se indicarán en el texto con números entre paréntesis de acuerdo a su orden de aparición. Las referencias se enlistarán al final del trabajo y deben contener para los artículos: apellidos e iniciales de todos los autores, año

de publicación entre paréntesis, título completo del artículo y después de un punto, el nombre oficial de la revista abreviado como aparece en el Current Contents, número del volumen y antecedido por dos puntos, el número de la primera y última páginas, de acuerdo con el siguiente ejemplo: Martin GM, Austad SN, Johnson TE (1996) Generic analysis of ageing: role of oxidative damage and environmental stresses. *Nature Gen* 113:25-34. Los artículos en libros deberán citarse de la siguiente forma: Wood KJ (1992) Tolerance to alloantigens. En: *The Molecular Biology of Immunosuppression*. Editor: Thomson A W. John Wiley and Sons Ltd, Ann Arbor, Michigan, USA, pp 81-104. Los libros podrán incluir las páginas totales o las consultadas y se citarán de acuerdo con este ejemplo: Lehninger AL, Nelson DL, Cox MM (1993) *Principles of Biochemistry*. Worth Publishers, New York, NY, USA, p 1013.

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

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

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

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

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

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

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

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

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