



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Academia Nacional de Medicina de México

Acta de la Sesión

Simposio:

“Distintas miradas en la investigación biomédica”

Ciudad de México a 25 de marzo del 2020

Bajo la coordinación de la Dra. Gloria Soberón Chávez y como ponentes: Dra. Marcia Hiriart Urdanivia, Dra. Lorenza González Mariscal, Dra. Margarita Martínez Gómez, Dra. Carolina Escobar Briones.

Dra. Marcia Hiriart Urdanivia, “El dimorfismo sexual en la resistencia a insulina”.

Desde la época primitiva se ha estado luchando por la comida y esto implicaba un gran esfuerzo físico, sin embargo, en las últimas décadas el ejercicio por conseguirla, ya no existe, por lo que tal vez se evolucione en el mono-obeso, lo que se espera que no suceda, debido a que en realidad la obesidad es un problema grave, no solamente para el hombre, sino también para los animales, en virtud de que éstos también tienen una epidemia de obesidad gracias al hombre, por ejemplo: los gatos y los perros también se vuelven diabéticos, por tal motivo se recomienda realizar ejercicio y cambiar hábitos alimenticios.

Todos los países están lejanos de las metas impuestas por la “OMS” y si se sigue así, para el 2025 1 de cada 5 adultos en el mundo estarán obesos. Las peores expectativas las tienen los países con medianos y bajos ingresos. La obesidad y el síndrome metabólico aumentan el riesgo de padecer diabetes mellitus tipo 2, cáncer y enfermedades cardiovasculares.

En la actualidad en México, 7 de cada 10 tienen sobrepeso u obesidad y esto implica que el 71% de la población adulta tenga este problema, por lo que en el laboratorio están interesados en los mecanismos que controlan la secreción de insulina en la salud y en los cambios fisiopatológicos en el síndrome metabólico y en la diabetes mellitus.

La resistencia a la insulina, es un estado en el cual hay una respuesta biológica reducida a las acciones de la insulina, debido en parte a cambios en la vía de señalización, en virtud de que los órganos blancos más importantes de la insulina son la grasa, el músculo y el hígado, ésta puede ser patológica o fisiológica, en la



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

fisiológica se encuentra en los momentos de desarrollo de la vida adulta en donde no se tiene una respuesta adecuada a la insulina, por ejemplo: se encontró que en el día 20 postnatal en la rata era un momento de resistencia fisiológica a la insulina, otros momentos como esto puede ser en el tercer trimestre del embarazo y en la pubertad, también se encontró que en las células pancreáticas del mamífero inmaduras se parecen a las células de pacientes diabéticos tipo 2, porque no responden bien a estímulos y secretan poca insulina.

Por lo anterior en el laboratorio se ha estudiado la respuesta nasal, así como de animales de 20 días y se decidió hacer la caracterización en hembras y machos para ver si el dimorfismo sexual se encuentra desde edades tan tempranas y el resultado fue que no hay una diferencia muy clara, sin embargo, los adultos secretan menos insulina, tienen una concentración basal de glucosa menor que los bebés de 20 días, no obstante, el nivel de insulina en los adultos tanto en machos como en hembras es menor que en los bebés de 20 días.

En relación a la tolerancia a la glucosa no hay mucha diferencia entre hembras y machos, sin embargo, cuando se ve el área bajo la curva en los adultos tanto en hembras como en machos, se percibe que tienen un área bajo la curva en esa resistencia de insulina menor que los bebés de 20 días y que coincide justamente con la ablactación, por lo que hay un cambio de dieta, de una alta en proteínas y grasas a una que tiene más carbohidratos, también se tiene una curva de sensibilidad a la insulina en donde se percibe que quien muestra más sensibilidad a ésta, es decir quien tiene una respuesta más intensa en esta curva son los adultos machos, ya que las adultas hembras tienen cierta resistencia comparados con estos, pero los bebés de 20 días, prácticamente no responden a la insulina.

La vía por la cual la insulina ejerce sus efectos, llega se une al receptor de insulina que está en la membrana y hay un cambio conformacional del receptor y una cadena de fosforilaciones intracelulares que llevan a la fosforilación de P70S6K-1 y de IRS-1 y éste último, es la primera con la cual interactúa el receptor fosforilándolo y lo que se percibe es que aunque la resistencia a la insulina es la misma en hembras y machos, no es así la parte molecular que es la parte que se fosforila y que es lo que no, por ejemplo: en el tejido adiposo la fosforilación de P70SYK-1 y de IRS-1 fue mayor en el tejido peripancreático en las ratas de ambos sexos y menor la fosforilación de Akt-1 en el tejido adiposo gonadal, es interesante notar que sólo en el músculo de machos se fosforila mas P70S6K-1 y no así en las hembras, por lo que esto habla de que hay una diferencia de cómo funciona el tejido adiposo en hembras y machos desde está edad de la ablactación, esto se comparó con un modelo que se tiene en el laboratorio de síndrome metabólico, en donde se le da tomar agua con 20% de azúcar a ratas wistar que no tienen la



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

tendencia a desarrollar obesidad y diabetes, después de 2 meses estas ratas desarrollan síndrome metabólico.

Se define como síndrome metabólico como tres o más de los siguientes signos: **1)** Obesidad central, **2)** Dislipidemia aterogénica, es decir una concentración de triglicéridos alta y colesterol HDL baja en plasma, **3)** Aumento en la tensión arterial, **4)** Resistencia a la insulina o intolerancia a la glucosa, **5)** Estado protrombótico, por ej. Fibrinógeno alto y **6)** Estado proinflamatorio, con una elevación de la proteína C reactiva en la sangre.

Ligado a que hoy en día se está mucho tiempo frente a las pantallas y con una dieta rica en carbohidratos y grasas es lo que lleva a tener una obesidad central, misma que depende tanto de la microbiota como de la genética de los tóxicos en el medio ambiente, lo que lleva a desarrollar hyperinsulinemia y que es lo que indica cómo está el perfil de citocinas, alta la lectina y el TNF- α , baja la adiponectina, el BDNF y alta la interleucina 6, esto depende del momento en que se tomen este perfil. (Ver diapositivas)

Conclusiones:

Los humanos tenemos que cambiar de forma de vida, disminuir el azúcar en la dieta, hacer más ejercicio y recordad que los mecanismos del síndrome metabólico difieren de acuerdo al sexo.

Dr. Lorenza González Mariscal, “El pesticida organofosforado metamidofos abre la barrera hemato-testicular y daña la fertilidad masculina”

Los compuestos organofosforados son ésteres de ácido fosfórico, estos se sintetizaron por primera vez a finales del siglo XIX y posteriormente en 1932 se propusieron como insecticidas y hasta 1936 se escaló su producción para usarlos como insecticidas, hay varios de ellos, como metamidofos, malatión, dichlorvos, paraoxon, tetrachlorvinfos, dichlorvos, metilparation, diazimon y también en esta familia se encuentran agentes que se han usado en la guerra química, como: agentes tipo G, gas sarín, tabún, agentes tipo V y tipo novichok.

La exposición a los pesticidas organofosforados, se adquiere por trabajar o vivir en una casa, granja o industria que aplica pesticidas organofosforados, por la inhalación o ingestión de polvo contaminado con estos pesticidas, por el consumo de productos con residuos de los pesticidas o por la exposición para-ocupacional por contacto con la persona ocupacionalmente expuesta, con su ropa o superficies que toca.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

Los organofosforados tienen efectos colinérgicos y esto ocurre porque inhiben a la encima acetilcolinesterasa, por lo tanto lo que provoca son síntomas de: intoxicación colinérgica aguda, tales como: contracción muscular descontrolada, visión borrosa, salivación excesiva, vómito, acumulación de fluidos corporales, convulsiones, coma, incapacidad respiratoria y falla cardiaca.

¿Por qué actúan los organofosforados?, lo que hacen es que forman aductos, es decir uniones covalentes, por ej., la unión covalente o aducto la forman con la colinesterasa concretamente con la serina 198 añadiendo una masa que puede ser de mass +93 o de mass +109.

La exposición organofosforados incluyendo el metamidofos disminuye la fertilidad masculina, en modelos experimentales en animales; producen malformaciones espermáticas, disminuyen la calidad y cantidad del semen y fragmentan al ADN de los espermatozoides y en humanos ocupacionalmente expuestos, altera la morfología de los espermatozoides y dañan su ADN, disminuyen la calidad del semen e inducen la presencia de leucocitos y células germinales inmaduras en el semen.

Con este proyecto lo que se quiso hacer es ver si el organofosforado daña a una estructura que se conoce como la barrera hemato-testicular, misma que se localiza en la porción basal de la membrana lateral de las células de Sertoli, mediante un esquema se percibe al testículo y en un cohorte transversal se ven los túbulos seminíferos, mismos que están conformados por unas células epiteliales que se llaman las células de sertoli, estas células de sertoli se dividen en dos compartimentos por una estructura que se denomina la barrera hemato-testicular, en el compartimento basal se va a encontrar que en el espacio paracelular entre dos células de sertoli se encuentran los espermatogonios y los espermatocitos entre leptoteno, mientras que después de la barrera hemato-testicular se encuentran los espermátocitos espermátidas redondas y las espermátidas elongadas, es decir las células diploides están en la porción basal y las células haploides en el compartimento abdominal, de esta manera la barrera hemato-testicular funciona como un bloqueo para el paso de las células del sistema inmune al compartimento abdominal, donde podría atacar a las células haploides cuyos antígenos desconoce, porque están presentes hasta la adolescencia.

La barrera hemato testicular es una barrera constituida por uniones estrechas y estas están compuestas tan por proteínas integrales como por proteínas periféricas, las proteínas integrales de la unión estrecha son: la claudina-11,



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

misma que es una proteína con cuatro pasos transmembranales, la Claudina-3 y la ocludina y por las proteínas periféricas ZO-1 y ZO-2. (Ver diapositivas)

El ciclo del epitelio seminífero, es la secuencia de los distintos conjuntos de células germinales presentes en la ruta para-celular de las células de sertoli. Etapas del ciclo, se refiere al periodo en el cual cada conjunto de células germinales está presente en la ruta para-celular entre las células de sertoli. La duración del ciclo es: en rata 10 a 14 días.

El MET induce la aparición en el epidídimo de células germinales redondas e inmaduras, pero no genera una reacción inflamatoria, lo que se encontró es que estas células se tiñen con la atención de Papanicolaou, mismo que marca de rosa el citoplasma de células germinales inmaduras, pero no de células epiteliales o inflamatoria, la peroxidasa tiñe neutrófilos (café) pero no células redondas de origen espermatogénico.

Por inmunofluorescencia se analizó la expresión de diferentes proteínas de la unión estrecha, ocludina, Claudina 3, Claudina 11, ZO-1 Y ZO-2, a lo que se observó que las uniones estrechas como ya se había mencionado en túbulo seminífero en vez de estar en la porción masa apical de la áurea lateral, se encuentra en la porción basal, al analizar la cantidad de inmunofluorescencia se encontró que el tratamiento con metamidofos (MET) subió la expresión de ocludina, Claudina 3 y ZO-2. (Ver diapositivas)

La espectrometría de masas revela que el MET induce la formación en ocho modificaciones covalentes o aductos en ZO-2, debido a que se encontró que se formaron ocho aductos, unos en el segmento U2, otros en el dominio Guk y otro más en la región rico en prolinas, sin embargo, lo que más llamo la atención fueron los aductos en la región de Guk, ya que esta sirve como plataforma para anclar a ZO-2 a la proteína transmembranal ocludina, por lo que lo siguiente que se analizó, es que pasa cuando se precipita a ZO-2 y se bloquea con occludina y lo que se observó es que la cantidad de proteína ocludina que coprecipita con ZO-2 disminuye en los testículos de animales tratados con metamidofos.

Conclusiones:

Se sabe que el pesticida MET disminuye la fertilidad masculina, también se demostró que el MET, abre la barrera hemato-testicular y daña la espermatogénesis. Esto a nivel molecular se explica porque el MET: **1)** Altera la expresión de las proteínas barrera hemato-testicular, **2)** Forma aductos en residuos ubicados en el dominio Guk de ZO-2 que: bloquean su interacción con ocludina e impiden la ubiquitinación tipo k48 de ZO-2 y con ello se inhibe el recambio de la proteína en los túbulos seminíferos. Por lo tanto, es importante



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

regular el uso del MET para preservar la fertilidad de los agricultores mexicanos que lo emplean.

Dra. Margarita Martínez Gómez, “Fisiología pélvica femenina, impacto de la reproducción y la edad”

El área pélvica de las hembras de mamífero, es el sustrato de diferentes funciones reproductivas, como: la cópula, el embarazo y el parto y ello aplica también para la mujer, en esta área se encuentra el llamado piso pélvico, mismo que es el sostén de vísceras pélvicas como son: el útero, la vagina, la vejiga y el recto, así como el sustrato de funciones sexuales de secretores.

El piso pélvico comprende, hueso en la pelvis, tejido conectivo, como: tendones, ligamentos y un sistema de finos músculos estriados, también incluye una profusa y compleja red de nervios y de vasos.

Hay diversos padecimientos relacionados al piso pélvico, entre ellos están: la incontinencia urinaria por esfuerzo, la incontinencia fecal, la vejiga hiperactiva y los prolapsos, existen muchos estudios con respecto a la prevalencia de estos padecimientos, por ej., en mujeres adultas de EEUU se encontró una prevalencia del 16% con incontinencia urinaria, 3% con prolapso de órganos pélvicos y el 9% con incontinencia fecal, se encontró también que la prevalencia aumenta con la edad, debido a que el 10% de mujeres entre 20-39 años, comparada con 50% de 80 años o más, sufren al menos 1 de estos desórdenes. El número de mujeres con al menos un PFD se estima que irá de 28.1 millones en 2010 a 43.8 millones en 2050.

Hay diversos factores de riesgo para estos padecimientos y uno de los principales es el relacionado a los partos, la edad, obesidad, diabetes, menopausia, alteraciones en el tejido conectivo y enfermedades neurológicas, es decir son padecimientos bastante complejos de atender.

En un estudio del 2014, se evaluó la actividad electromiográfica de los músculos del piso pélvico en diferentes etapas del ciclo de vida femenino y de acuerdo a gráfica, se presenta la comparación de la actividad electromiográfica en mujeres: nulíparas, gestantes primigestas, en postparto con cesárea o en postparto por parto natural, climatéricas y postmenopáusicas y se observó que el promedio de la actividad electromiográfica de las nulíparas es mayor en comparación con la actividad electromiográfica de las mujeres en las otras etapas.

La incontinencia urinaria se define como la perdida involuntaria de orina y de ésta hay dos tipos principales, los cuales son: la incontinencia por esfuerzo; en donde la pérdida de orina está asociada al esfuerzo de reírse, de toser o de un ejercicio físico como: bailar, brincar o por la práctica de algún



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

deporte, mientras que la incontinencia urinaria por urgencia, está asociada a la salida involuntaria con un deseo impostergable de orinar, en la incontinencia mixta, hay una combinación de ambos tipos de síntomas.

La incontinencia urinaria ocurre tanto en hombres como en mujeres, sin embargo, es más frecuente en mujeres que en hombres, debido a que ésta aumenta en mujeres, en relación con el embarazo y el número de partos, en datos de mujeres de *Francia, Alemania, España y Reino Unido*, se muestra la diferencia de la prevalencia entre los tipos de incontinencia urinaria y en donde la edad es la mayor causa, también se observa el pico de prevalencia de la incontinencia urinaria por esfuerzo, mientras que la de la urgencia y la mixta aumentan con la edad.

Aunque los médicos opinan que la incontinencia urinaria de esfuerzo en mujeres mexicanas aparece más en las multíparas mayores, en realidad hay pocas publicaciones sobre el tema, sin embargo, hay artículos publicados en revistas del área de salud, en donde se observan variaciones en las prevalencias de que ésta es mayor con la edad y casi todos los estudios se han hecho con cuestionarios estandarizados y validados, sin embargo, el estudio realizado en la zona de la malinche encontró que el porcentaje de la incontinencia urinaria era un poco mayor cuando se registraba con el método de la toalla y no solamente con el cuestionario, también se encontró que la presencia de incontinencia urinaria estaba asociada a altos niveles de la hormona estimulante de la tiroides.

Actualmente se reconoce que la incontinencia urinaria está relacionada tanto a disfunciones de la vejiga como de los músculos del piso pélvico, aunque hay autores que solamente consideran que la disfunción tiene su origen durante el embarazo, el parto o la época de la menopausia, lo que sí se sabe es que la reproducción y la edad contribuye a la aparición de este padecimiento, pero es difícil evaluar el efecto de estos factores en músculos que se comportan de manera diferente entre sí.

Un grupo de investigación asentado en *Tlaxcala*, se ha dedicado al estudio de la actividad refleja y en la que participan los músculos centrados del piso pélvico, así como las vísceras: vagina y vejiga, el modelo fue una coneja doméstica, se usaron técnicas anatómicas, fisiológicas y conductuales, el tracto urogenital de la coneja es largo en relación a su tamaño y a la mitad más o menos de la vagina desemboca la uretra y el contenido vesical, en otro esquema se aprecia como la musculatura se adosa también a este conducto y ésta es más conspicua que la de la *rata* (modelo también utilizado para este estudio del área pélvica), sobre la actividad refleja que se ha ido describiendo y evaluado también, el efecto diferencial en la experiencia reproductiva. (Ver diapositiva)



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

La multiparidad afecta las propiedades de conducción de los nervios de los músculos del piso pélvico, pero no de los nervios de un músculo de las extremidades, ya que estas alteraciones funcionales en las conejas múltiparas están asociadas con un mayor número de axones.

Con minuciosidad se ha ido construyendo un esquema de la organización funcional de los reflejos del piso pélvico, como: características anatómicas e histológicas de los componentes involucrados, cuáles son los nervios y sus ramas y su forma de arribo a las estructuras, así como los segmentos espinales que participan, etc., y sobre estos circuitos el impacto de la multiparidad y de la edad con el modelo que se ha tenido, conejas jóvenes, nulíparas y múltiparas, así como conejas maduras, también nulíparas y múltiparas.

Se piensa que esta discriminación de reflejos, componentes e interacciones, podrá ayudar a idear, elegir e implementar mejores estrategias terapéuticas para padecimientos, como la incontinencia urinaria.

Se considera que la salud de la musculatura del piso pélvico es importante para evitar o aliviar un poco las disfunciones urinarias, por lo que se han organizado talleres de rehabilitación de piso pélvico, en donde se han invitado a mujeres adultas, por lo que se ha conformado ya un grupo de mujeres y por ello se ha creado la unidad de atención integral a la mujer, que dé inicio tiene que ver con talleres de rehabilitación.

Dra. Carolina Escobar Briones, “La disrupción circadiana: Un factor de riesgo para desarrollar obesidad y síndrome metabólico”.

Los ritmos circadianos nos dice que el ser humano organiza su actividad diferente de día que de noche, debido a que en el día está despierto y en la noche está dormido, sin embargo, no nada más es eso, sino que toda su fisiología se modifica para acompañar estas dos etapas, en virtud de que en el día su fisiología acompaña la actividad generando energía y con esto se generan una serie de hormonas que ayudan justamente a producir más energía y a ayudar a que este activo, se modifica la frecuencia cardiaca, respiratoria, se activa la digestión para permitirle comer, mientras que de noche se llevan a cabo una serie de procesos que permiten reposar, descansar y reponer células, entre ellas se libera la melatonina que es una hormona que requiere de la oscuridad y que va a ayudar a reparar el tejido celular y bajan muchas otras funciones, como es: la frecuencia respiratoria cardiaca el metabolismo basal.

Esto lleva a que ciertas actividades tengan un pico durante el día y otras actividades tengan un pico durante la noche y todo esto tiene que estar perfectamente bien orquestado y para ello se cuenta con un reloj biológico que es el núcleo supraquiasmático, mismo que dirige señales de tiempo hacia todo el



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

cerebro y también hacia diferentes órganos del cuerpo para mantenerlos a todos coordinados con una señal de día o una señal de noche, esta coordinación es muy importante, porque si no lleva a cabo así, se empieza a forzar al sistema, ocasionando alguna enfermedad.

Lo que puede llevar a modificar al sistema circadiano, son una serie de actividades que se les llama en el nuevo estilo de vida moderno, en el que se expone por ejemplo a luz por la noche y ésta no nada más inhibe la producción de melatonina; misma que es importante para la reparación celular, sino que confunde al reloj biológico, además la actividad nocturna, el desvelo que es muy común en la gente joven. Se ha visto un nuevo proceso que se llama Jet-lag social, mismo que se refiere a esta situación del Jet-lag de las personas que son las que viajan de un lado a otro y se encuentran con diferentes horarios, pues resulta que ahora la gente joven los fines de semana y entre semana, tienen diferentes horarios de actividad y de sueño, ya que se despiertan muy temprano entre semana y muy tarde los fines de semana y se exponen a un tipo de Jet-lag que se le llama el Jet-lag social y que parece tener el mismo efecto adverso que si estuvieran viajando todas las semanas de *Europa* y de regreso.

También la comida por la noche y por supuesto el trabajo nocturno que implica todos estos fenómenos, son muy dañinos para la salud, esto ha llevado a entender, que estos procesos de sincronización imponen al individuo con situaciones que se contraponen completamente a los que el reloj biológico espera y van a forzar entonces los sistemas fisiológicos, se van a disminuir los ritmos circadianos, llevando esto a que el individuo no esté bien preparado para el día o para la noche y lo que se sabe a través de estudios con trabajadores nocturnos es que toda esta situación lleva a enfermedades crónicas en las que se distinguen, por ejemplo: las enfermedades metabólicas, como: la diabetes tipo 2, el síndrome metabólico, desordenes gastrointestinales, propensión al cáncer, ganancia de peso y problemas de salud mental, entre los que se distingue principalmente es estrés, la depresión y el bumout.

En el laboratorio se han desarrollado modelos experimentales que permiten explorar estos factores de disrupción circadiana, por lo que se han desarrollado modelos en donde se exponen a animales a la luz por la noche o se les cambian los horarios de alimentación o se someten a una rutina que les cambia sus horarios de actividad y reposo.

En relación al proceso de la luz por la noche, se tienen ratas que están con 12 horas de luz y 12 horas de oscuridad, lo que sería lo normal y se tienen ratas a las que se les prende la luz por la noche y lo que sucede con este protocolo es que abolen los ritmos circadianos, ya que mientras una rata normal tiene poca actividad de día y mucha actividad de noche, debido a que es un animal nocturno,



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

un animal que está expuesto a la luz por la noche pierde completamente esta diferencia y no nada más en su actividad, sino que la pierde en la liberación de corticosterona, misma que se mantiene alta tanto de día como de noche, así como en la melatonina que se mantiene muy baja.

Esto llevo también a un cambio en el peso corporal en el que los animales que estaban expuestos a la luz de noche suben más de peso, a pesar de que comen igual, presentan niveles altos de triglicéridos, así como de glucosa, tanto cuando están con la comida libitum como cuando se tienen en ayuno y esto se reflejó en una resistencia a la insulina medido con una curva de tolerancia a la glucosa y no nada más sucedió esto, sino que favoreció el crecimiento de tumores, por lo que se inyectaron tumores de glioma bajo la piel y se observó que los animales que están bajo luz constante, los tumores crecen más rápido, más grandes y además se distinguen por tener una alta infiltración de macrófagos.

También se exploró que hace la luz de noche en el desarrollo, debido a que durante el desarrollo también muchos niños y jóvenes están expuestos a la luz, por lo que se tuvieron crías de ratas expuestas a la luz por la noche, otras que estaban siempre oscuras y otras que tenían su ciclo normal de día y noche, en el primer grupo no se vio una diferencia en el peso corporal, pero cuando se vio la cantidad de masa adiposa acumulada en su cuerpo, se observó que las que habían estado creciendo con la luz prendida, habían acumulado más grasa abdominal, tenían mayor glucosa basal y esto también sucedió con las que estaban a oscuras siempre y no tenían una diferencia en triglicéridos, a los 90 días de edad estos animales, no nada más tenían problemas metabólicos, sino, que explorando las células de su reloj biológico que es el núcleo supraquiasmático se encontró que células de VIP y de vasopresina, mismas que son las encargadas a distribuir la ritmicidad del núcleo supraquiasmático, ya no mostraban un ritmo en los animales que estaban en luz constante, indicando que su función circadiana está completamente abolida.

Otro modelo que se ha utilizado es el de la comida "comer de día o comer de noche", los animales nocturnos, deben comer de noche y los humanos deberíamos de comer de día, lo que se percibió es que los animales que comen ad libitum o que tienen la comida de noche que es lo normal, presentan ritmos normales, sin embargo los animales que estaban forzados a comer de día y que es su fase de reposo, habían perdido esta ritmicidad, cuando se buscaron genes reloj en el hígado, mismos que son los que dan la temporalidad a las células en el hígado, se observó que los animales que comían ad libitum de noche, tienen un ritmo muy parecido en los genes reloj, pero los animales que comían de día, tenían el ritmo invertido o lo había perdido completamente, mostrando una



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente
Dra. Teresita Corona Vázquez

Vicepresidente
Dr. José Halabe Cherem

Secretaria General
Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Tesorero
Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta
Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

disrupción circadiana, inclusive a nivel celular y esto tuvo una consecuencia en el metabolismo. (Ver diapositivas)

Conclusiones:

Como se sabe hay muchas causas para desarrollar sobrepeso y obesidad, sin embargo, los estudios están indicando que los ritmos circadianos alterados pueden ser un factor muy negativo. La alteración del ritmo circadiano, ya sea por la luz en la noche, la horas de alimento durante las horas de reposo o modificar las horas de actividad constantemente, llevan a un conflicto del reloj biológico y esto a su vez lleva a una desregulación metabólica que a un mediano plazo nos va a llevar a enfermedad metabólica y obesidad.

Dra. Gloria Soberón Chávez, “Potencial terapéutico de moléculas que bloqueen la virulencia de pseudomonas aeruginosa”.

La pseudomonas aeruginosa, **1)** una bacteria que se considera ubicua pues se puede aislar de múltiples ambientes, todos estamos en contacto con ella, se ha aislado de heces en un 6% de adultos sanos, ya que esta forma parte de nuestra microbiota, **2)** Es uno de los problemas más serios en hospitales, debido a que es un patógeno oportunista e infecta a paciente inmunocomprometidos como quemados, internos en terapia intensiva o con SIDA, produce infecciones mortales en individuos con fibrosis quística, **3)** Es altamente resistente a antibióticos, **4)** Produce compuestos con posible aplicación industrial que son útiles en biotecnología ambiental, como los ramnolípidos o los polihidroxicanoatos, **5)** Contiene un sistema muy complejo de detección de quórum en el que intervienen múltiples proteínas regulatorias y **6)** Gran parte de los factores de virulencia, como la pirocianina, se regulan por la respuesta de detección de quórum.

Otra característica de las pseudomonas aeruginosa, es que no hay poblaciones que sean patógenas y otras que no lo sean, por ej., está el caso de scherrichia coli, sin embargo, todas las bacterias de pseudomonas aeruginosa son potencialmente patógenas y no hay dos poblaciones, de hecho se publicó en el 2014 un análisis genómico en donde se describe que cepas ambientales de aislamientos ambientales están muy relacionadas desde el punto de vista de su genoma con los aislamientos clínicos.

Las estrategias que se han hecho para tratar de no usar antimicrobianos, sino algunas estrategias para bloquear la virulencia, de modo que las bacterias puedan seguir creciendo en el ambiente y no se ejerza una presión de selección tan fuerte, la ventaja que se tendrían al usar estas estrategias anti-virulencias para el tratamiento de infecciones bacterianas en general y en particular para pseudomonas aeruginosa, es que permitiría el manejo en funciones causadas por cepas que ya son multirresistentes, reduciría la presión de selección de cepas



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

resistentes al no afectar el crecimiento de las bacterias, su efecto sería específico contra las bacterias virulentas, por lo que no causaría disbiosis, muchos factores de virulencia se regulan por reguladores globales, como es el caso de la respuesta de detección de quórum.

Desde 1990 hasta el 2015 han crecido el número de publicaciones y de citas sobre estas estrategias anti-virulencias, comparados con el crecimiento que hay de artículos en la red.

La respuesta de detección de quórum depende de la producción de autoinductores, por ej., lo que hacen las bacterias es saber si hay un quórum o sea una densidad de las bacterias pertenecientes a la misma especie que permite tener una respuesta, en este caso la producción de factores de virulencia, por lo que cuando hay bacterias que están aisladas o sea que tienen muy poca densidad, las producen de una manera basal o por algunos compuestos que se llaman autoinductores, ya que estos inducen la respuesta de la propia bacteria que los produce, sin embargo, cuando empieza un crecimiento mayor el problema mayor, por ej., si pseudomonas aeruginosa ataca a pacientes quemados, puede haber un crecimiento de las bacterias que están en las quemaduras, debido a todos los compuestos que están presentes, por lo que se llega a un umbral de densidad y estos autoinductores entran a la bacteria e interaccionan con algunos reguladores transcripcionales, mismos que encienden algunos genes y en este caso los factores de virulencia y de esta manera se desencadena la producción de los factores de virulencia entre los cuales están algunas enzimas hidrolíticas que permiten utilizar otros sustratos y también inactivar la respuesta inmune del huésped.

En un artículo publicado, en donde lo que se hizo fue tomar una colección de cepas clínicas que tienen una alta resistencia a antibióticos, se describe que pseudomonas aeruginosa es la única opción terapéutica y lo que se hizo con esta colección de cepas fue tratarlas con algunas enzimas que degradan a los autoinductores, por lo que mostrando que esta opción de tratar de quitar los autoinductores es una opción viable, no sólo en las cepas tipo del laboratorio, sino, también en algunas trabajando con cepas clínicas que tienen una gran diversidad.

Algunos retos que hay en las estrategias para tratar de bloquear la respuesta de detección de quórum, es que en realidad si existe resistencia, debido a que se pueden sobre expresar las bombas de flujo por ejemplo. Y algunas cosas que también son importantes, es que en algunos casos se ha visto que el desbalance que se genera, hace que inclusive se puedan bloquear la producción de algunos compuestos, pero producir otros que lo que hacen es exacerbar la virulencia y también no es gratuito poner un autoinductor o tratar de desbalancear la respuesta, ya que ecológicamente si hay una posible disrupción de la microbiota.



ACADEMIA NACIONAL DE MEDICINA DE MÉXICO, A.C.

CUERPO CONSULTIVO DEL GOBIERNO FEDERAL

Presidente

Dra. Teresita Corona Vázquez

Secretaria General

Dra. Rosalinda Guevara Guzmán

Vicepresidente

Dr. José Halabe Cherem

Tesorero

Dr. Gilberto Felipe Vázquez de Anda

Secretaria Adjunta

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante

También la respuesta inflamatoria no es igual y puede de alguna manera ser contraproducente usar estas estrategias.

Otros de los factores de virulencia muy importantes del pseudomonas aeruginosa que no depende del quórum es el sistema de secreción tipo III, mediante el cual algunas toxinas son inyectadas de la bacteria por un inyectisoma donde se encuentran todas las proteínas que participan a la célula huésped y de esta manera matan a la célula.

También se ha utilizado este sistema de secreción tipo III como un blanco terapéutico para tratar de aminorar la respuesta de virulencia de pseudomonas aeruginosa, en donde se perciben las toxinas que son secretadas y el uso de compuestos. (Ver diapositivas)

Estas son algunas limitaciones adicionales de la terapia anti-virulencia: **1)** Falta de especificidad de los compuestos (excepción de bloqueador de anti-PqsR que se hizo con un modelo tridimensional), **2)** Se prueba el efecto in vitro, generalmente en modelos animales en los que se inyecta la antagonista al mismo tiempo que no inoculan las bacterias, **3)** Inestabilidad de las enzimas que degradan los autoinductores, **4)** Variabilidad de las enzimas que degradan los autoinductores, **5)** Variabilidad genética y fenotípica de distintos aislados, **6)** Inducción de bombas de flujo que sacan a los compuestos anti-virulencia y **7)** Participación en la patología de diversos factores de virulencia, por ejemplo QS y T3SS.

Conclusiones y perspectivas:

1) Las evidencias hasta ahora encontradas sólo permiten pensar en la terapia anti-virulencia como una alternativa que se aplique en adición a antibióticos para potenciar su efecto y en algunos tipos de infecciones (piel, quemaduras) y **2)** Se requiere modelos biológicos más realistas para estudiar el efecto de las terapias anti-virulencia (usando aislados clínicos y que puedan medir la curación de la infección).

Dra. Mayela de Jesús Rodríguez Violante
Secretaria Adjunta

Para visualizar la sesión completa con su discusión favor de acceder al sitio www.anmm.org.mx