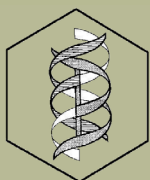


Revista de Educación Bioquímica

REB 2022



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



Asociación Mexicana de
Bioquímicos, A.C.

Departamento de Bioquímica
Facultad de Medicina
UNAM

Facultad de Medicina



EDITADO DESDE 1982 COMO BOLETÍN DE EDUCACIÓN BIOQUÍMICA

COMITÉ EDITORIAL

EDITOR EN JEFE

JOSÉ VÍCTOR CALDERÓN SALINAS

Departamento de Bioquímica
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados

EDITORES

FABIAN ARECHAVALA VELASCO

Unidad de Investigación Médica en Medicina
Instituto Mexicano del Seguro Social

ARTURO BECERRA BRACHO

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

RAFAEL CAMACHO CARRANZA

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

KARLA GUADALUPE CARVAJAL AGUILERA

Instituto Nacional de Pediatría

ALICIA GAMBOA DE BUEN

Instituto de Ecología
Universidad Nacional Autónoma de México

MARCO ANTONIO JUÁREZ OROPEZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

MARÍA ESTHER REVUELTA MIRANDA

Sección Bioquímica y Farmacología Humana
Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

VÍCTOR M. VALDES LÓPEZ

Facultad de Ciencias
Universidad Nacional Autónoma de México

ÁNGEL ZARAIN HERZBERG

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

EDITORES FUNDADORES

GUILLERMO CARVAJAL SANDOVAL

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
e Instituto Politécnico Nacional

JESÚS MANUEL LEÓN CÁZARES

Facultad de Ciencias Naturales
Universidad Autónoma de Querétaro

ENRIQUE PIÑA GARZA

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

YOLANDA SALDAÑA BALMORI

Facultad de Medicina
Universidad Nacional Autónoma de México

SERGIO SÁNCHEZ ESQUIVEL

Instituto de Investigaciones Biomédicas
Universidad Nacional Autónoma de México

CORRESPONSALES

ROCÍO SALCEDA SACANELLES

Coordinadora
Instituto de Fisiología Celular
Universidad Nacional Autónoma de México

MARISELA AGUIRRE RAMÍREZ

Instituto de Ciencias Biomédicas
Universidad Autónoma de Ciudad Juárez, Chihuahua

MARÍA MALDONADO VEGA

Dirección de Planeación, Enseñanza e Investigación
Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío

JUAN RAFAEL RIESGO ESCOBAR

Instituto de Neurobiología, UNAM
Campus Juriquilla, UNAM

ERIKA TORRES OCHOA

Departamento Académico de Ingeniería en Pesquerías
Universidad Autónoma de Baja California Sur

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 41, Número 3, septiembre de 2022, publicación trimestral, editada por Asociación Mexicana de Profesores de Bioquímica, A.C., Avenida Universidad No. 3000, Colonia Universidad Nacional Autónoma de México, Delegación Coyoacán, C.P. 04510. Ciudad de México, México. Correspondencia: Apartado Postal 70-281, Coyoacán, C.P. 04510, Ciudad de México, México. Correo E: reb@bq.unam.mx

<http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/index.html>, <https://rebeducation.wordpress.com/>
Editor responsable Dr. José Víctor Calderón Salinas. ISSN: 1870-3690. Reserva de derechos al Uso Exclusivo No. 04-2015-113014523300-203, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Diseño: Celia Virginia Sánchez Meza, Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM. Disponible en septiembre del 2022. El contenido de los artículos y las opiniones expresadas en ellos son responsabilidad de los autores y no reflejan necesariamente las del Comité Editorial. Se autoriza la reproducción parcial o total de los textos aquí publicados siempre y cuando se cite la fuente completa y la dirección electrónica de la publicación.

CONTENIDO

COMITÉ EDITORIAL

EDITORIAL

LAS TÉCNICAS DE SIMULACIÓN Y SU
APLICACIÓN AL CUIDADO DE LA SALUD
Raúl Uribe Escamilla
América A. Padilla Viveros
José Víctor Calderón Salinas.....83

ARTÍCULOS

ASCITIS EN CÁNCER DE OVARIO
Y LA LEY DE STARLING
Fabián Arechavaleta-Velasco,
Aleida Olivares,
Laura Díaz-Cueto85

ANTICUERPOS Y NANOCUERPOS
CONTRA EL SARS-CoV-2
Dulce Carolina Lugo-Gil,
Edgar Morales-Ríos.....96

OTRAS COMUNICACIONES

CRUCIBIOQ
CICLO DE LA UREA
Yolanda Saldaña Balmori.....111

HOMENAJE A LOS 45 AÑOS DEL DR.
JORGE CERBÓN SOLÓRZANO EN EL
DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA
José Víctor Calderón Salinas.....113

A LA MEMORIA DEL DR. JORGE CERBÓN
José Víctor Calderón Salinas.....117

MI EDITOR EN JEFE
José Víctor Calderón Salinas.....120

EL DÍA DE HOY ES UN REGALO
Antonio Velázquez de Arellano.....121

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ
CICLO DE LA UREA
Yolanda Saldaña Balmori.....122

INSTRUCCIONES PARA LOS
COLABORADORES DE LA REVISTA DE
EDUCACIÓN BIOQUÍMICA.....123

EDITORIAL

LAS TÉCNICAS DE SIMULACIÓN Y SU APLICACIÓN AL CUIDADO DE LA SALUD

Según el diccionario de Simulación en cuidado de la salud "la simulación es una técnica que evoca o replica una situación o entorno para permitir a las personas experimentar una representación de un evento real con el propósito de practicar, aprender, evaluar, probar o para ganar comprensión de sistemas o acciones humanas, de una manera interactiva" (AHRQ 2020, Healthcare Simulation Dictionary).

La aplicación y penetración de las técnicas de simulación en cuidados de la salud desarrolladas en las últimas seis décadas en las diferentes áreas se pueden describir con base en el número de las publicaciones científicas en revistas indexadas. La primera publicación científica la encontramos a partir de la segunda mitad de la década de los sesenta (1966) alcanzando 160,854 artículos científicos para finales de 2021, publicaciones en las cuales se ven involucradas diferentes disciplinas de las ciencias exactas, las naturales y las sociales, con el objetivo declarado del cuidado de la salud.

En el caso particular de las técnicas de simulación en el área médica, su desarrollo y aplicación ha demostrado buenos resultados en la enseñanza y conceptualización teórica de manera interactiva, en la representación de un evento real para el desarrollo de habilidades técnicas en procedimientos específicos y especializados, tales como: cateterismos, endoscopías, cirugías laparoscópicas y reanimación cardiopulmonar entre otras; mostrando también resultados favorables en el desarrollo y consolidación de habilidades no técnicas como el liderazgo, la comunicación, las relaciones interpersonales y el trabajo en equipo.

Las técnicas permiten utilizar simuladores específicos y adaptados a los diversos temas que requiere el entrenamiento que se desea impartir para aprender, practicar o fortalecer una tarea, recreando entornos de manera parcial o total, dependiendo de los niveles de dificultad, con la ventaja de que se puede practicar *n* cantidad de veces sin causar daño al paciente, se puede aprender de los errores

hasta lograr eliminarlos, reducir o evitar las prácticas de aprendizaje con modelos animales o con modelos *in vivo*, *ex vivo*, *in vitro* y *post-mortem*, que actualmente no solo son cuestionados seriamente por condiciones morales, éticas y legales, sino que podrían generar riesgos a quien realiza la simulación. Un punto adicional es la reducción de costos que puede darse cuando se establecen condiciones adecuadas que sostienen y justifican el costo-beneficio, aun cuando se trate de simuladores de alto impacto tecnológico que pueden ser muy costosos en adquisición y mantenimiento.

De acuerdo con la "Society for Simulation in Healthcare" los propósitos de la simulación en cuidado de la salud son cuatro: la educación, la evaluación, la investigación y, la integración al sistema de salud.

México al igual que Estados Unidos de América, España y Chile entre muchos otros países, han incorporado a sus programas de estudio de los pregrados, las especialidades y los posgrados en medicina y áreas afines, técnicas de simulación, con departamentos especializados y asignación de una cantidad específica de tiempo frente a simuladores no solo para la adquisición y consolidación de conocimientos y habilidades, sino también para procesos de evaluación. Asimismo se ha observado que las universidades al entender la importancia de los simuladores y la menor posibilidad de emplear otras técnicas para la adquisición de conocimientos y habilidades han invertido más en equipo y han asignado mayor tiempo a la currícula de los alumnos en las técnicas de simulación y no solo en las clásicas de anatomía, cirugía y sus diferentes vertientes, sino también en materias teóricas, en las básicas como bioquímica, fisiología, farmacología y en general en todas las materias vemos cada vez mayores posibilidades de aplicación del amplio desarrollo tecnológico que cada vez es mejor aprovechado por las ciencias médicas.

La investigación relacionada con la simulación en atención médica ha tenido una tendencia de

crecimiento exponencial desde la década de los noventa, estudiando no solo las partes técnicas de los simuladores, las variantes de aplicación de las mismas, sino los efectos coadyuvantes sobre los estudiantes e incluso los beneficios sobre los pacientes y simuladores aplicados al tratamiento de la propia enfermedad. Estos estudios han repercutido en el desarrollo de mejores tecnologías que permiten a los estudiantes y especialistas experimentar entornos de inmersión cada vez más cercanos a la realidad, lo que se traduce en una mejor preparación profesional.

La integración de las tecnologías de simulación a los sistemas de salud, a diferencia de los sistemas académicos, tiene más dificultades, sobre todo los sistemas asistenciales, tanto en la justificación presupuestal, la adquisición, el mantenimiento y la contratación de personal capacitado para su uso, las cargas de trabajo, los tiempos y la demanda de objetivos básicamente asistenciales, hacen difícil la adopción institucional de estas tecnologías y obligan a especialistas a tener que acudir a instituciones de otros países o privadas para tales capacitaciones o depender de las capacitaciones de los distribuidores de equipos para cubrir estas necesidades, de igual forma los problemas ya mencionados también afectan las posibilidades de beneficiar a los pacientes de instituciones públicas de salud y en las privadas los altos costos también limitan su aplicación si no se cuenta con seguros de gastos médicos y las justificaciones medicas adecuadas. La integración de las técnicas de simulación a los sistemas de salud en nuestro país seguirá siendo baja todavía por mucho tiempo.

Para la creación de los simuladores tanto en el *hardware*, el *software*, los algoritmos y las interfaces de conexión, se requiere de una gran inversión económica, desarrollo de prototipos, escalar a nivel

comercial, adquisición de equipos por instituciones, costosos servicios de mantenimiento, capacitación de instructores, así como la intervención de varias disciplinas, que confluyen para lograr una técnica de simulación adecuada, entre las que desatacan las matemáticas, las ingenierías, las ciencias biológicas, químicas, físicas y médicas, entre otras; con aplicación y adaptación tecnológica o desarrollos de investigación con un claro enfoque transdisciplinar.

¿Qué sorpresas nos deparan el avance de las técnicas de simulación para las próximas décadas? la mayor aplicación de la realidad virtual, la realidad aumentada y la realidad mixta, dentro de metaversos, es decir, varios mundos digitales paralelos al mundo real, un mayor y mejor empleo de avatares, de la robótica a distancia y el manejo de robots con impulsos eléctricos de nervios centrales o periféricos, potenciadas por la supercomputación y las computadoras cuánticas, generando trabajo de investigación *in silico* entre muchos otros, que parece que la imaginación y la ciencia ficción se va cristalizando en posibilidades que ahora pueden ser factibles y aplicables para nuestro beneficio.

M. en C.E. Raúl Uribe Escamilla
Programa de Doctorado en Desarrollo Científico y
Tecnológico para la Sociedad
CINVESTAV

Dra. América A. Padilla Viveros
Programa de Doctorado en Desarrollo Científico y
Tecnológico para la Sociedad
CINVESTAV

Dr. José Víctor Calderón Salinas,
Laboratorio de Bioquímica Médica,
Departamento de Bioquímica
CINVESTAV
Editor en Jefe, Revista de Educación Bioquímica

ASCITIS EN CÁNCER DE OVARIO Y LA LEY DE STARLING*

Fabián Arechavaleta-Velasco, Aleida Olivares, Laura Díaz-Cueto**

Unidad de Investigación Médica en Medicina Reproductiva, UMAE Hospital de Gineco-Obstetricia No.4 "Luis Castelazo Ayala", Instituto Mexicano del Seguro Social, Ciudad de México, México.. **Autor de correspondencia correo E: ldiazcueto@gmail.com

RESUMEN

La ascitis en cáncer de ovario es la acumulación de líquido en la cavidad abdominal o peritoneal, que se presenta por una alteración en la hemodinámica de los capilares. La formación de ascitis está determinada por la ley de Starling, la cual establece que el intercambio de fluidos entre el plasma y el espacio intersticial depende de la presión hidrostática y oncótica que se establecen en la pared de los capilares. Asimismo, las proteínas y otros factores presentes en el líquido de ascitis contribuyen en su formación, produciendo un aumento en la permeabilidad capilar, un incremento en área de superficie de filtración disponible, un aumento en la diferencia de presiones hidrostáticas o una disminución en la diferencia de las presiones oncóticas. El líquido de ascitis es considerado un promotor de la diseminación del cáncer, ya que estadios avanzados del carcinoma ovárico (III y IV) se asocian a la presencia de grandes volúmenes de ascitis maligna e implantes cancerígenos peritoneales. En la actualidad la cirugía radical y la quimioterapia son la base en el tratamiento del cáncer de ovario, sin embargo, en ocasiones la paracentesis (drenaje de líquido de ascitis) es necesaria. Actualmente, se buscan nuevas alternativas de tratamiento y dadas las características de la ascitis en esta enfermedad, el prevenir su formación pudiera ser de utilidad en su tratamiento. Por consiguiente, en el presente artículo se revisa la formación y composición de la ascitis en cáncer de ovario, así como su importancia en nuevas estrategias para el desarrollo de tratamientos novedosos para el cáncer de ovario.

ABSTRACT

Ascites in ovarian cancer is the accumulation of fluid in the abdominal or peritoneal cavity due to an alteration in the capillaries' hemodynamics. Ascites formation is determined by Starling's law, which establishes that the exchange of fluids between the plasma and the interstitial space depends on the hydrostatic and oncotic pressure established in the capillary wall. Also, proteins and other factors in the ascites fluid contribute to its formation by altering capillaries' permeability, filtration surface area, hydrostatic and oncotic pressure difference. Ascites fluid promotes tumor dissemination since advanced stages of ovarian carcinoma (III and IV) are associated with large volumes of malignant ascites and peritoneal cancerous implants. Primary surgery and chemotherapy are the major options for ovarian cancer treatment; however, paracentesis (drainage of ascites fluid) is necessary for some patients. Nowadays, new alternatives for ovarian cancer treatment are being pursued, and given the characteristics of ascites in this disease, preventing its formation could be beneficial for the patients. Therefore, this article reviews the formation and composition of ascites in ovarian cancer and its importance in new strategies for developing novel treatments for this disease.

PALABRAS

CLAVE:

Ascitis maligna, ley de Starling, cáncer de ovario.

KEY WORDS:

Malignant Ascites, Starling's law of capillaries, ovarian cancer.

Introducción

El cáncer de ovario ocupa el octavo lugar tanto en incidencia como en mortalidad de todas las neoplasias en la mujer, y es la segunda causa de muerte por cánceres ginecológicos. En el año 2020 se diagnosticaron aproximadamente 313,959 casos y cerca de 207,252 mujeres perdieron la vida por esta causa en todo el mundo (1). La sobrevida de las pacientes con cáncer de ovario depende del grado de avance de la enfermedad al momento del diagnóstico y del tipo histológico del carcinoma que presenten, los cuales se dividen en cinco grupos mayores como son: seroso de alto grado (70%), endometroide (10%), de células claras (10%), mucinoso (3%) y seroso de bajo grado (<5%) (2). En general la tasa de sobrevida relativa a cinco años varía de acuerdo con el tipo histológico y se encuentra entre 43% para el carcinoma seroso de alto grado, 66% para el de células claras, 71% para el mucinoso y 82% para el endometroide. La alta mortalidad en este tipo de cáncer está asociada al diagnóstico tardío debido a la falta de biomarcadores específicos y a la sintomatología inespecífica que presentan las pacientes (3).

Los estadios avanzados de cáncer de ovario III y IV que de acuerdo con la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia (FIGO) se caracterizan por un patrón de propagación en el cual las células neoplásicas se difunden a través de la cavidad abdominal y se implantan en múltiples sitios sobre la superficie peritoneal (4) dando como resultado una gran expansión del cáncer; por lo tanto, los estadios avanzados de los carcinomas ováricos se asocian a la presencia de los implantes cancerígenos peritoneales y a grandes cantidades de ascitis maligna (5, 6).

Presencia de Ascitis en Cáncer de Ovario

Se entiende por ascitis a la acumulación de líquido en la cavidad abdominal o peritoneal, la cual puede ser clasificada como benigna o maligna, definiéndose como maligna aquella producida por un cáncer, principalmente de colon, útero, páncreas, hígado y ovario. La ascitis maligna es un fluido constituido por células neoplásicas y no neoplásicas tales como células mesoteliales, fibroblastos, macrófagos, leucocitos y detritus celulares, además de unas pequeñas vesículas unidas a la membrana de las células conocidas como exosomas o micropartículas. La ascitis también contiene altas concentraciones de lactato deshidrogenasa y albúmina, así como otras proteínas que se describen más adelante (6-8).

En cáncer de ovario, la ascitis maligna afecta aproximadamente al 10% de las pacientes que presentan una recurrencia y está asociada a síntomas tales como distensión y presión abdominal, disnea, náusea, anorexia, saciedad temprana, edema, dolor pélvico, disfunción intestinal y de vejiga. Asimismo, puede haber un incremento del perímetro abdominal y aumento de peso cuando existen grandes cantidades de líquido. Si la cantidad de líquido en la cavidad abdominal es pequeña en general no se presenta ninguno de estos síntomas (6, 8).

En el carcinoma ovárico, la presencia y la cantidad de fluido peritoneal tiene importancia para establecer el estadio de la enfermedad y el pronóstico, ya que grandes cantidades de este son signos de una carcinomatosis que pudiera reflejar el estadio final de la enfermedad, lo cual permite solo opciones terapéuticas paliativas. Sin embargo, actualmente se investigan las proteínas y factores presentes en el líquido de ascitis para identificar blancos terapéuticos potenciales para diseñar terapias curativas encaminadas a disminuir la ascitis, así como obtener la regresión del tumor y la prolongación de la sobrevida de las pacientes (6, 9).

Fisiopatología de la Ascitis (Ley de Starling)

En condiciones fisiológicas, el intercambio de líquido entre el espacio intravascular e intersticial se encuentra en equilibrio, lo que mantiene los volúmenes distribuidos correctamente en ambos compartimientos. Este equilibrio se explica por al menos dos gradientes contrarios, la presión coloidosmótica u oncótica y la presión hidrostática, las cuales dependen de la impermeabilidad de la membrana capilar a las proteínas y la relativa facilidad con la que los fluidos y solutos de bajo peso molecular pueden filtrarse a través de la membrana capilar. Como consecuencia de esto, existe una diferencia en la concentración de proteínas a través de la membrana de los capilares, encontrándose una mayor cantidad de proteínas dentro del capilar en comparación con el líquido intersticial, creando así una diferencia en la presión oncótica. Asimismo, esta diferencia en las concentraciones limita la filtración de líquido al espacio intersticial, evitando la formación de edema. Este fenómeno fisiológico se explica mediante el equilibrio o Ley de Starling (Fig. 1) (10-14).

Para mantener la homeostasia en la cavidad peritoneal, el endotelio y la membrana basal de los capilares son muy importantes, sin embargo, también participan otras tres barreras que previe-

Ley de Starling

$$F = K_f (P_c - P_i) - R (\pi_c - \pi_i)$$

Símbolo	Nombre
F	Filtración de solvente transendotelial
K_f	Coefficiente de filtración
P_c	Presión hidrostática capilar
P_i	Presión hidrostática intersticial
R	Coefficiente de permeabilidad proteica
π_c	Presión oncótica capilar
π_i	Presión oncótica del líquido intersticial

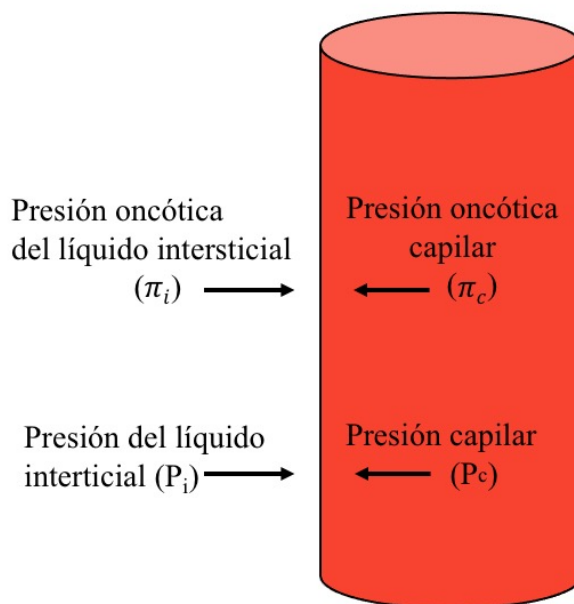


Figura 1. La Ley de Starling establece que son cuatro los factores básicos que constituyen el movimiento del líquido a través de la membrana capilar. 1) La presión hidrostática capilar (P_c), 2) la presión hidrostática del líquido intersticial (P_i), 3) la presión coloidosmótica plasmática (π_c) y la presión coloidosmótica del líquido intersticial (π_i). Cualquier alteración de alguno de estos 4 factores puede alterar la homeostasis o la capacidad de un sistema para conservar su medio interno en equilibrio.

nen la pérdida de proteínas como son: el estroma intersticial, la membrana basal mesotelial y las células mesoteliales que recubren el peritoneo. Al mismo tiempo, las uniones estrechas y adherentes entre las células endoteliales en los capilares peritoneales, así como, la presencia de macromoléculas cargadas negativamente en varios sitios extracelulares, producen una barrera efectiva contra la pérdida de moléculas desde el plasma a la cavidad peritoneal y sobre todo de moléculas cargadas negativamente como la albúmina. El sistema linfático peritoneal, también participa en la homeostasis de la cavidad abdominal, siendo su función la de coleccionar líquido, proteínas, macromoléculas y células para retornarlos a la circulación sistémica. Es así, como en conjunto, todas estas estructuras anatómicas previenen la filtración excesiva de fluidos desde los capilares a la cavidad peritoneal (Fig. 2). De esta forma, la obstrucción del drenaje linfático por células tumorales puede provocar de manera mecánica una disminución de la evacuación del fluido desde la cavidad peritoneal con la consecuente acumulación y formación de ascitis (Fig. 3) (10, 11, 15).

En resumen, en la hemodinámica de los capilares la ley de Starling establece que el intercambio de fluidos entre el plasma y el intersticio está de-

terminado por la presión hidrostática y oncótica en cada compartimento (Fig. 1). Por lo tanto, un incremento de la filtración y acumulación de fluido ascítico es el resultado de a) un aumento en la permeabilidad capilar, b) un incremento en el área de superficie disponible para filtración, c) un aumento en la diferencia de presiones hidrostáticas y d) una disminución en la diferencia de las presiones oncóticas, o bien una combinación de estos factores (10, 11, 16).

Líquido de Ascitis y Factores de Crecimiento

En la ascitis maligna se ha observado un incremento de la permeabilidad a las proteínas, así como la formación de nuevos capilares; por lo tanto, se ha considerado que factores de crecimiento u otras proteínas (Tabla 1), entre ellas las citocinas producidas por las células tumorales, pueden incrementar la permeabilidad vascular e inducir la angiogénesis (17) (Fig. 3). Una de las proteínas identificadas en la ascitis maligna es el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), que además de ser un potente factor angiogénico, induce la fosforilación de tirosinas en el complejo cadherina-catenina de la membrana endotelial, ocasionando la disminución de las uniones intercelulares, lo que facilita e

TABLA 1

Principales moléculas identificadas en el líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario y sus funciones principales a nivel celular.

Molécula	Función/Acción
Factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Induce angiogénesis • Incrementa la permeabilidad por fosforilación de tirosinas en el complejo cadherina-catenina de la membrana endotelial y disminución de la expresión de Claudin 5 • Aumenta la diseminación de las metástasis por activación de metaloproteasas • Marcador de un peor pronóstico de la enfermedad
Factor de crecimiento de hepatocitos (HGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la migración de las células malignas de cáncer de ovario
Ácido lipofosfatídico (LPA)	<ul style="list-style-type: none"> • Incrementa la transcripción de VEGF, uPA, IL-6 e IL-8 • Estimula la síntesis <i>de novo</i> de ácidos grasos • Incrementa la permeabilidad de la membrana • Aumenta la metástasis de células de cáncer de ovario por disminuir la integridad de las uniones adherentes
Factor de crecimiento epidermal (EGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve el crecimiento celular • Aumenta la invasión de las células tumorales • Induce angiogénesis • Disminuye la diferenciación celular
Factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF)	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la proliferación celular • Induce angiogénesis • Disminuye la expresión de E-cadherina
Factor de crecimiento transformante alfa y beta (TGF-α y β)	<ul style="list-style-type: none"> • Inducen la transformación epitelio-mesénquima mediante cambios en la metilación del ADN • Regulan la invasión de células de cáncer de ovario • Favorecen la migración celular • Inducen angiogénesis • Favorecen la adhesión de células de cáncer de ovario con células peritoneales y mesoteliales • Disminuyen la expresión de CD16 en células NK por lo tanto la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos
Angiogenina	<ul style="list-style-type: none"> • Induce angiogénesis • Estimula la proliferación celular
Angiopoyetina	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve el crecimiento intraperitoneal del cáncer de ovario • Induce angiogénesis • Estimula la proliferación celular • Favorece la invasión celular
Quimiocina GRO	<ul style="list-style-type: none"> • Induce angiogénesis • Favorece la transformación maligna del epitelio ovárico • Promueve la supervivencia celular • Se asocia a metástasis de células de cáncer de ovario
Molécula de adhesión intracelular 1 (ICAM1)	<ul style="list-style-type: none"> • Favorece la adhesión de células tumorales al mesotelio incrementado con esto las metástasis peritoneales • Su expresión reduce el crecimiento celular
IL-6	<ul style="list-style-type: none"> • Induce angiogénesis • Promueve la metástasis • Se asocia con una menor supervivencia libre de progresión • Induce resistencia en células de cáncer de ovario al tratamiento con cisplatino • Regula el crecimiento celular independiente de adhesión • Induce proliferación celular • Estimula la expresión del receptor 2 para TNF-α • Favorece la inmunosupresión de células T reguladoras

Molécula	Función/Acción
IL-8	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la proliferación celular • Aumenta la adhesión celular • Favorece la invasión celular • Induce angiogénesis • Incrementa la formación de ascitis
IL-10	<ul style="list-style-type: none"> • Se asocia con una menor sobrevida libre de progresión • Confiere resistencia a apoptosis inducida por TRAIL • Favorece la evasión inmunológica
Leptina	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la migración e invasión celular • Induce el crecimiento de células de cáncer de ovario • Favorece la proliferación celular • Inhibe la apoptosis • Contribuye con la quimiorresistencia a paclitaxel • Induce la expresión de metaloproteinasas
Proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1)	<ul style="list-style-type: none"> • Promueve la invasión celular • Favorece la adhesión celular • Estimula la metástasis peritoneal de células de cáncer de ovario • Favorece la angiogénesis
Factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF)	<ul style="list-style-type: none"> • Induce angiogénesis • Estimula el crecimiento tumoral • Favorece la evasión inmunológica
Proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Induce angiogénesis
Osteoprotegerina (OPG)	<ul style="list-style-type: none"> • Confiere resistencia a apoptosis inducida por TRAIL • Favorece la quimiorresistencia
Inhibidor tisular de metaloproteasas 2 (TIMP-2)	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la proliferación celular • Induce la invasión celular • Favorece la quimiorresistencia por activación de STAT3
Receptor del activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPAR)	<ul style="list-style-type: none"> • Estimula la proliferación celular • Favorece la migración e invasión de células de cáncer de ovario • Se asocia con estadios avanzados de la enfermedad • Altera la organización de la matriz extracelular • Disminuye la adhesión celular con la matriz extracelular • Induce angiogénesis

incrementa la permeabilidad (18, 19) (Fig. 3). Por otro lado, el aumento en la permeabilidad de la membrana peritoneal se debe al debilitamiento de las uniones celulares debido a una baja expresión de la proteína claudin-5 (20). El factor de crecimiento de hepatocitos (HGF) (21) y el ácido lipofosfatídico (LPA) (22) son otros factores presentes en el líquido de ascitis. Estas dos moléculas tienen funciones importantes sobre todo en migración celular y activación de señales de transducción, las cuales inducen la producción de VEGF, por lo tanto, el incremento de HGF y LPA en la ascitis maligna modula la permeabilidad de las membranas capilares y peritoneales de manera indirecta a través del aumento de VEGF. Finalmente, se ha observado en diferentes estudios que las concentraciones de VEGF se correlacionan con el aumento en la diseminación de las metástasis y un peor pronóstico de la enfermedad en pacientes con cáncer de ovario (19, 23, 24).

El factor de crecimiento epidermal (EGF) (25), el factor de crecimiento de fibroblastos (bFGF) (26) y el factor de crecimiento transformante alfa y beta (TGF- α y β) (27, 28) son otros de los factores de crecimiento identificados en el líquido de ascitis. En general, todos ellos estimulan el crecimiento celular, aumentan la sobrevida de las células tumorales e inducen angiogénesis, comprometiendo de esta manera los efectos terapéuticos de la quimioterapia y asociándose con periodos cortos libres de enfermedad, es por esto que la recurrencia del cáncer de ovario es común (Fig. 3) (6, 29, 30).

Líquido de Ascitis, Citocinas y Otras Proteínas

La ascitis maligna constituye un reservorio dinámico de factores que estimulan la sobrevida de las células incluyendo citocinas, quimiocinas, fragmentos de matriz extracelular (ECM) y facto-

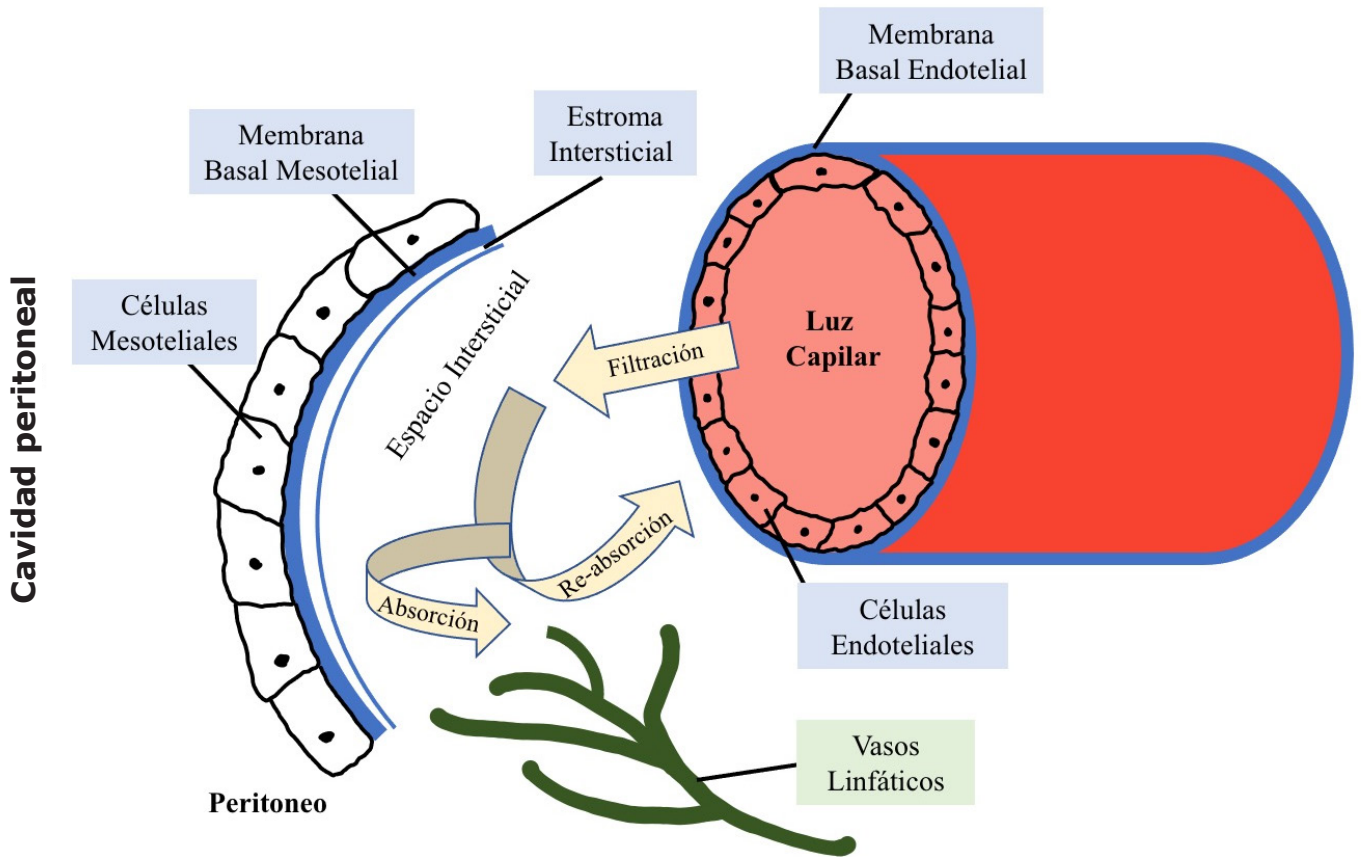


Figura 2. La homeostasia en la cavidad peritoneal o prevención de salida de líquido y solutos a la cavidad peritoneal está dada por distintas barreras anatómicamente como son el endotelio y la membrana basal endotelial, el estroma intersticial, la membrana basal mesotelial y las células mesoteliales. El sistema linfático peritoneal es otro sistema que participa en la homeostasis de la cavidad abdominal y su función es la de coleccionar líquido, proteínas, macromoléculas y células para retornarlos a la circulación sistémica.

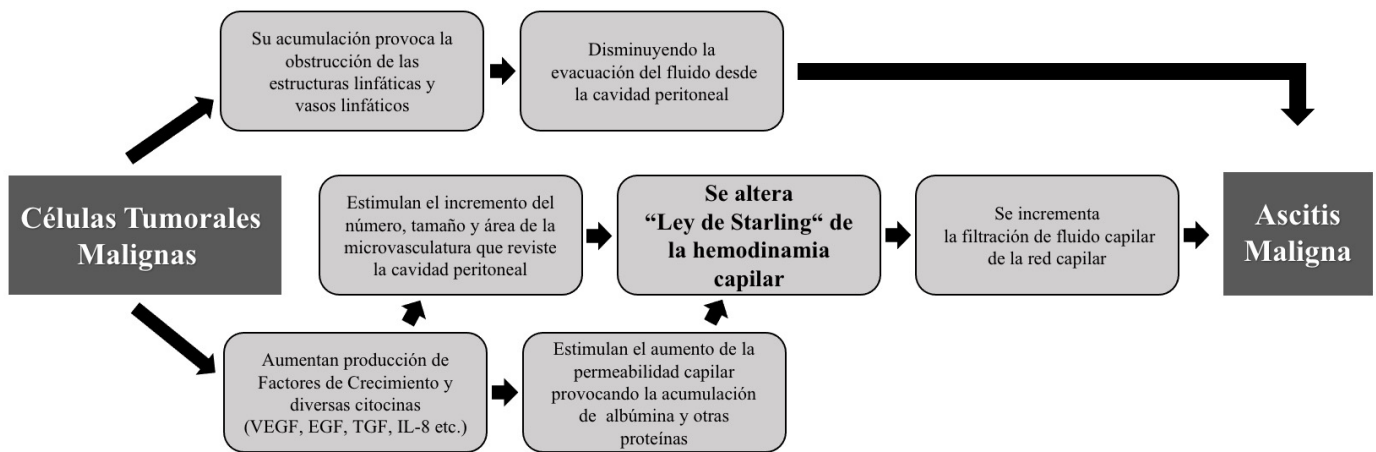


Figura 3. Diagrama de la fisiopatología de la ascitis maligna, en donde los factores de crecimiento y las citocinas producidas por las células tumorales malignas participan alterando la ley de Starling de la hemodinamia capilar y produciendo de esta manera la ascitis. Las mismas células tumorales de manera mecánica por su depósito en los vasos linfáticos provocan una obstrucción con lo cual disminuye la evacuación del fluido desde la cavidad peritoneal provocando la acumulación del líquido en esta cavidad (10, 11, 16).

res de crecimiento (Tabla 1), los cuales en forma individual o combinada afectan el crecimiento del tumor y la progresión de la enfermedad a través de diferentes mecanismos celulares (29, 31). Un estudio realizado para determinar el perfil de expresión de citocinas y otras proteínas presentes en el líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario, demostró un aumento en la expresión de angiogenina, angiopoyetina, quimiocina GRO, moléculas de adhesión intracelular 1 (ICAM-1), interleucina (IL)-6, IL-8, IL-10, leptina, proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1), factor inhibitorio de la migración de macrófagos (MIF), proteína activadora de neutrófilos 2 (NAP-2), osteoprotegerina (OPG), inhibidor tisular de metaloproteasas 2 (TIMP-2) y el receptor del activador de plasminógeno tipo urocinasa (uPAR) (32). De estas, resalta de manera importante la alta expresión de OPG, IL-10 y leptina en líquido de ascitis ya que han sido asociadas a una pobre sobrevida. La IL-10, la cual es una citocina anti-inflamatoria potente, actúa a través de al menos dos mecanismos propuestos, el primero consiste en suprimir la respuesta inmune adaptativa mediante la diferenciación de células CD4⁺ naive a células Th2, mientras que el segundo consiste en incrementar la motilidad de las células tumorales promoviendo la pérdida de E-cadherina e incrementando la expresión de N-cadherina durante la transición epitelial-mesenquimal (EMT) (33).

En contraste, las citocinas pro-inflamatorias como IL-1 β , IL-6 e IL-8, las cuales se encuentran elevadas significativamente en el líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario en comparación con sus concentraciones en suero, se han correlacionado con un pobre pronóstico y una pobre respuesta al tratamiento (30, 34). Los mecanismos que imperan son diversos, por ejemplo, se ha observado que la IL-8 en modelos animales ha sido asociada a una mayor tumorigenicidad y a la formación de ascitis (35), mientras que la IL-6, además de promover el crecimiento del tumor, la migración e invasión celular, promueve la angiogénesis y la quimiorresistencia (36), ya que se ha observado que las concentraciones de IL-6 en el líquido de ascitis disminuyen después de que una paciente responde a la quimioterapia. Es por esto, que se ha sugerido que las concentraciones de IL-6 en ascitis de pacientes con cáncer de ovario pudiera ser un marcador predictivo de la respuesta al tratamiento (37).

Otra citocina de importancia es el Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), ya que se ha observado un incremento de su concentración en el líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario. Este factor juega un papel importante en la modulación

de otras citocinas pro-inflamatorias, como son la IL-6, IL-8 y CXCL1, las cuales promueven la tumorigénesis ovárica (38–40).

Cabe mencionar que muchas otras citocinas están presentes en el líquido de ascitis, sin embargo, estas ya han sido descritas en revisiones previas (41, 42).

Tratamiento de la Ascitis en cáncer de ovario

El líquido de ascitis es considerado un promotor de la diseminación del cáncer de ovario y, por lo tanto, prevenir su formación pudiera ser de utilidad en el tratamiento de esta enfermedad. Sin embargo, la ascitis maligna es un evento terminal y como consecuencia la expectativa de vida en la mayoría de las pacientes con esta condición es corta; por lo que, en este tipo de pacientes el tratamiento radical es lo indicado (9, 15, 43).

En la actualidad los tratamientos para pacientes con cáncer de ovario incluyen la cirugía para reducir del tumor, quimioterapia, inhibidores de angiogénesis, inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) e inmunoterapia. La aplicación de cada uno de estos tratamientos depende del tipo histológico del tumor y del estadio en que se encuentra la enfermedad; sin embargo, en la mayoría de las pacientes los tratamientos no son efectivo (44).

En los estadios avanzados del cáncer de ovario existe la tendencia a diferir la cirugía hasta que se hayan administrado tres ciclos de quimioterapia a la paciente con el objetivo de reducir los problemas asociados con la cirugía como una resección de intestino (8).

En pacientes con ascitis, la paracentesis (drenaje del líquido de ascitis) es la terapia temporal más común y efectiva empleada para la paliación de los síntomas condicionados por grandes cantidades de líquido peritoneal. Esta puede ser de 0.5 a 1 L sin problema para la paciente, sin embargo, si la extracción es de hasta 5 L por sesión, la paciente puede presentar efectos secundarios como hipovolemia e hiponatremia (45).

Actualmente, se siguen buscando blancos terapéuticos tanto en el tumor sólido como en el líquido de ascitis con la finalidad de disminuir la carcinogénesis, incrementar el periodo libre de enfermedad y finalmente aumentar la sobrevida de las pacientes (46). El VEGF ha sido considerado un buen blanco de tratamiento y su inhibición ha sido ampliamente estudiada. Su importancia radica en su capacidad angiogénica, que promueve o aumenta la permeabilidad vascular, así como otras funciones en los capilares y que además está presente tanto en el tumor sólido como en

el líquido de ascitis (47). La neutralización de la actividad biológica de VEGF por medio de un anticuerpo monoclonal (bevacizumab) ha sido evaluado en diversos estudios clínicos entre ellos el OCEANS y el AURELIA. En el primer estudio, se valoró la eficacia y seguridad del uso de bevacizumab combinado con gemcitabina + carboplatino en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platinos. Desafortunadamente, la sobrevida global al final del estudio no mostró diferencia significativa entre el grupo que recibió bevacizumab comparado con el placebo (48). En contraste, el segundo estudio evaluó la eficacia y seguridad del bevacizumab en combinación con diferentes quimioterapéuticos como doxorubicina liposomal pegilada, paclitaxel semanal o topotecan en pacientes con cáncer de ovario resistentes a platinos. Los resultados de este estudio fueron alentadores debido a que se encontró una diferencia significativa en la tasa de respuesta objetiva y sobrevida libre de la enfermedad entre el grupo con el anticuerpo comparado con el grupo que recibió el placebo. Sin embargo, no se demostró significancia en la sobrevida global (49). Estudios previos con este anticuerpo anti-VEGF habían demostrado resultados similares con respecto a la sobrevida libre de enfermedad y la sobrevida global (50, 51). Recientemente, se publicaron los resultados de un estudio multicéntrico donde se evaluó la eficacia y seguridad del bevacizumab combinado con carboplatino o paclitaxel en pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de ovario. En este grupo de pacientes no se observó diferencia significativa en la sobrevida global al final del estudio (52). En conjunto, estos estudios demuestran que la eficacia de bevacizumab combinado con quimioterapéuticos depende del tipo de cáncer de ovario que se esté tratando. Ahora bien, en todos estos estudios no se analizó el tratamiento en pacientes con ascitis maligna, por lo que se requieren protocolos específicos que valoren su eficacia en estas condiciones.

Actualmente se estudian otros blancos terapéuticos en el líquido de ascitis utilizando modelos murinos o con xenotransplantes *in vivo*. Resalta de manera interesante el estudio con la proteína transdutora y activadora de la transcripción 3 (STAT3), donde se demostró que su inhibición en células obtenidas de líquido de ascitis de pacientes con cáncer de ovario reduce el crecimiento tumoral, la angiogénesis y las metástasis (53). Por otro lado, se ha demostrado que la presencia de leptina en líquido de ascitis incrementa migración, invasión, y proliferación, y es capaz de inducir la EMT de células obtenidas de epitelio ovárico normal. Por lo que los autores proponen la neutralización de la leptina por medio de un anticuerpo como una estrategia terapéutica para inhibir su acción biológica en el líquido de ascitis (54).

Debido a que existen una gran cantidad de proteínas o moléculas presentes en el líquido de ascitis, es necesario continuar con su estudio, ya que el identificar nuevos blancos de tratamiento sería de gran beneficio para las pacientes con cáncer de ovario.

Conclusiones

La ascitis maligna promueve la diseminación del cáncer de ovario a través de sus componentes celulares y no celulares que contribuyen a la proliferación del tumor, invasión y metástasis. Además, su presencia interfiere con la efectividad de las terapias convencionales. El prevenir su formación pudiera ser de utilidad en el tratamiento de esta enfermedad. El análisis o estudio retrospectivo de líquidos de ascitis provenientes de pacientes en diversos estadios de la enfermedad se considera una estrategia esencial ya que pudiera dar información adicional a la ya conocida, la cual pudiera servir en el desarrollo de nuevos tratamientos que ayuden a desafiar los retos clínicos asociados con la ascitis maligna presente en pacientes con cáncer de ovario.



REFERENCIAS

1. Sung H. Ferlay J. Siegel RL. Laversanne M. Soerjomataram I. Jemal A. et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021; 71:209-249.
2. Prat J. D'Angelo E. Espinosa I. Ovarian carcinomas: at least five different diseases with distinct histological features and molecular genetics. *Hum Pathol.* 2018; 80:11-27.
3. Torre LA. Trabert B. DeSantis CE. Miller KD. Samimi G. Runowicz CD. et al. Ovarian cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68:284-296.
4. Kehoe S. FIGO staging in ovarian carcinoma and histological subtypes. *J Gynecol Oncol.* 2020; 31:e70.
5. Adam RA. Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future. *J Am Coll Surg.* 2004; 198:999-1011.
6. Rickard BP. Conrad C. Sorrin AJ. Ruhi MK. Reader JC. Huang SA. et al. Malignant Ascites in Ovarian Cancer: Cellular, Acellular, and Biophysical Determinants of Molecular Characteristics and Therapy Response. *Cancers (Basel).* 2021; 13:4318.
7. Press JZ. Reyes M. Pitteri SJ. Pennil C. Garcia R. Goff BA. et al. Microparticles from ovarian carcinomas are shed into ascites and promote cell migration. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22:546-552.
8. Woopen H. Sehouli J. Current and future options in the treatment of malignant ascites in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2009; 29:3353-3359.
9. Ahmed N. Stenvers KL. Getting to Know Ovarian Cancer Ascites: Opportunities for Targeted Therapy-Based Translational Research. *Front Oncol.* 2013; 3:256.
10. Renkin EM. Some consequences of capillary permeability to macromolecules: Starling's hypothesis reconsidered. *Am J Physiol.* 1986; 250:H706-10.
11. Tamsma JT. Keizer HJ. Meinders AE. Pathogenesis of malignant ascites: Starling's law of capillary hemodynamics revisited. *Ann Oncol.* 2001; 12:1353-1357.
12. Braunwald E. Loscalzo J. Edema. En: Jameson J. Fauci A. Kasper D. Hauser S. Longo D. Loscalzo J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* 20a ed. CDMX: McGraw Hill; 2018.
13. Mount D. Trastornos hidroelectrolíticos. En: Jameson J. Fauci A. Kasper D. Hauser S. Longo D. Loscalzo J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* 20a ed. CDMX: McGraw Hill; 2018.
14. Corey K. Friedman L. Distensión abdominal y ascitis. En: Jameson J. Fauci A. Kasper D. Hauser S. Longo D. Loscalzo J, editors. *Harrison. Principios de Medicina Interna.* 20a ed. CDMX: McGraw Hill; 2018.
15. Kipps E. Tan DS. Kaye SB. Meeting the challenge of ascites in ovarian cancer: new avenues for therapy and research. *Nat Rev Cancer.* 2013; 13:273-282.
16. Nagy JA. Herzberg KT. Dvorak JM. Dvorak HF. Pathogenesis of malignant ascites formation: initiating events that lead to fluid accumulation. *Cancer Res.* 1993; 53:2631-2643.
17. Senger DR. Galli SJ. Dvorak AM. Perruzzi CA. Harvey VS. Dvorak HF. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science.* 1983; 219:983-985.
18. Esser S. Lampugnani MG. Corada M. Dejana E. Risau W. Vascular endothelial growth factor induces VE-cadherin tyrosine phosphorylation in endothelial cells. *J Cell Sci.* 1998; 111:1853-1865.
19. Zebrowski BK. Liu W. Ramirez K. Akagi Y. Mills GB. Ellis LM. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6:373-378.
20. Herr D. Sallmann A. Bekes I. Konrad R. Holzheu I. Kreienberg R. et al. VEGF induces ascites in ovarian cancer patients via increasing peritoneal permeability by downregulation of Claudin 5. *Gynecol Oncol.* 2012; 127:210-216.
21. Sowter HM. Corps AN. Smith SK. Hepatocyte growth factor (HGF) in ovarian epithelial tumour fluids stimulates the migration of ovarian carcinoma cells. *Int J Cancer.* 1999; 83:476-480.
22. Pua TL. Wang FQ. Fishman DA. Roles of LPA in ovarian cancer development and progression. *Future Oncol.* 2009; 5:1659-1673.
23. Hu YL. Tee MK. Goetzl EJ. Auersperg N. Mills GB. Ferrara N. et al. Lysophosphatidic acid induction of vascular endothelial growth factor expression in human ovarian cancer cells. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93:762-768.

24. Santin AD. Hermonat PL. Ravaggi A. Cannon MJ. Pecorelli S. Parham GP. Secretion of vascular endothelial growth factor in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1999; 20:177-181.
25. Hikita S. Yotsumoto F. Fukami T. Fumaki T. Horiuchi S. Sanui A. et al. Assessment of HB-EGF levels in peritoneal fluid and serum of ovarian cancer patients using ELISA. *Anticancer Res.* 2011; 31:2553-2559.
26. Sadłdecki P. Walentowicz-Sadłdecka M. Szymański W. Grabiec M. [Comparison of VEGF, IL-8 and beta-FGF concentrations in the serum and ascites of patients with ovarian cancer]. *Ginekol Pol.* 2011; 82:498-502.
27. Saltzman AK. Hartenbach EM. Carter JR. Contreras DN. Twiggs LB. Carson LF. et al. Transforming growth factor-alpha levels in the serum and ascites of patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest.* 1999; 47:200-204.
28. Santin AD. Bellone S. Ravaggi A. Roman J. Smith CV. Pecorelli S. et al. Increased levels of interleukin-10 and transforming growth factor-beta in the plasma and ascitic fluid of patients with advanced ovarian cancer. *BJOG.* 2001; 108:804-808.
29. Mills GB. May C. McGill M. Roifman CM. Mellors A. A putative new growth factor in ascitic fluid from ovarian cancer patients: identification, characterization, and mechanism of action. *Cancer Res.* 1988; 48:1066-1071.
30. Penson RT. Kronish K. Duan Z. Feller AJ. Stark P. Cook SE. et al. Cytokines IL-1beta, IL-2, IL-6, IL-8, MCP-1, GM-CSF and TNFalpha in patients with epithelial ovarian cancer and their relationship to treatment with paclitaxel. *Int J Gynecol Cancer.* 2000; 10:33-41.
31. Mills GB. May C. Hill M. Campbell S. Shaw P. Marks A. Ascitic fluid from human ovarian cancer patients contains growth factors necessary for intraperitoneal growth of human ovarian adenocarcinoma cells. *J Clin Invest.* 1990; 86:851-855.
32. Matte I. Lane D. Laplante C. Rancourt C. Piche A. Profiling of cytokines in human epithelial ovarian cancer ascites. *Am J Cancer Res.* 2012; 2:566-580.
33. Batchu RB. Gruzdyn OV. Kolli BK. Dachepalli R. Umar PS. Rai SK. et al. IL-10 Signaling in the Tumor Microenvironment of Ovarian Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2021; 1290:51-65.
34. Kryczek I. Grybos M. Karabon L. Klimczak A. Lange A. IL-6 production in ovarian carcinoma is associated with histiotype and biological characteristics of the tumour and influences local immunity. *Br J Cancer.* 2000; 82:621-628.
35. Huang S. Robinson JB. Deguzman A. Bucana CD. Fidler IJ. Blockade of nuclear factor-kappaB signaling inhibits angiogenesis and tumorigenicity of human ovarian cancer cells by suppressing expression of vascular endothelial growth factor and interleukin 8. *Cancer Res.* 2000; 60:5334-5339.
36. Lane D. Matte I. Rancourt C. Piche A. Prognostic significance of IL-6 and IL-8 ascites levels in ovarian cancer patients. *BMC Cancer.* 2011; 11:210.
37. Plante M. Rubin SC. Wong GY. Federici MG. Finstad CL. Gastl GA. Interleukin-6 level in serum and ascites as a prognostic factor in patients with epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 1994; 73:1882-1888.
38. Moradi MM. Carson LF. Weinberg B. Haney AF. Twiggs LB. Ramakrishnan S. Serum and ascitic fluid levels of interleukin-1, interleukin-6, and tumor necrosis factor-alpha in patients with ovarian epithelial cancer. *Cancer.* 1993; 72:2433-2440.
39. Kolomeyevskaya N. Eng KH. Khan AN. Grzankowski KS. Singel KL. Moysich K. et al. Cytokine profiling of ascites at primary surgery identifies an interaction of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in predicting reduced progression-free survival in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015; 138:352-357.
40. Wang W. Wu J. Mukherjee A. He T. Wang XY. Ma Y. et al. Lysophosphatidic acid induces tumor necrosis factor-alpha to regulate a pro-inflammatory cytokine network in ovarian cancer. *FASEB J.* 2020; 34:13935-13948.
41. Monavarian M. Elhaw AT. Tang PW. Javed Z. Shonibare Z. Scalise CB. et al. Emerging perspectives on growth factor metabolic relationships in the ovarian cancer ascites environment. *Semin Cancer Biol.* 2022; S1044-579X(22)00060.
42. Thibault B. Castells M. Delord JP. Couderc B. Ovarian cancer microenvironment: implications for cancer dissemination and chemoresistance acquisition. *Cancer Metastasis Rev.* 2014; 33:17-39.
43. Szender JB. Emmons T. Belliotti S. Dickson D. Khan A. Morrell K. et al. Impact of ascites volume on clinical outcomes in ovarian cancer: A cohort study. *Gynecol Oncol.* 2017; 146:491-497.
44. Ford CE. Werner B. Hacker NF. Warton K. The untapped potential of ascites in ovarian cancer research and treatment. *Br J Cancer.* 2020; 123:9-16.

45. Rosenberg SM. Palliation of malignant ascites. *Gastroenterol Clin North Am.* 2006; 35:189-99, xi.
46. Smolle E. Taucher V. Haybaeck J. Malignant ascites in ovarian cancer and the role of targeted therapeutics. *Anticancer Res.* 2014; 34:1553-1561.
47. Monk BJ. Pujade-Lauraine E. Burger RA. Integrating bevacizumab into the management of epithelial ovarian cancer: the controversy of front-line versus recurrent disease. *Ann Oncol.* 2013; 24 Suppl 10:x53-x58.
48. Aghajanian C. Goff B. Nycum LR. Wang YV. Husain A. Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015; 139:10-16.
49. Pujade-Lauraine E. Hilpert F. Weber B. Reuss A. Poveda A. Kristensen G. et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* 2014; 32:1302-1308.
50. Burger RA. Brady MF. Bookman MA. Fleming GF. Monk BJ. Huang H. et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365:2473-2483.
51. Perren TJ. Swart AM. Pfisterer J. Ledermann JA. Pujade-Lauraine E. Kristensen G. et al. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365:2484-2496.
52. Tewari KS. Burger RA. Enserro D. Norquist BM. Swisher EM. Brady MF. et al. Final Overall Survival of a Randomized Trial of Bevacizumab for Primary Treatment of Ovarian Cancer. *J Clin Oncol.* 2019; 37:2317-2328.
53. Saini U. Naidu S. ElNaggar AC. Bid HK. Wallbillich JJ. Bixel K. et al. Elevated STAT3 expression in ovarian cancer ascites promotes invasion and metastasis: a potential therapeutic target. *Oncogene.* 2017; 36:168-181.
54. Wei X. Liu Y. Gong C. Ji T. Zhou X. Zhang T. et al. Targeting Leptin as a Therapeutic Strategy against Ovarian Cancer Peritoneal Metastasis. *Anticancer Agents Med Chem.* 2017; 17:1093-1101.

ANTICUERPOS Y NANOCUERPOS CONTRA EL SARS-CoV-2*

Dulce Carolina Lugo-Gil y Edgar Morales-Ríos**

Bioquímica, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México. **Autor de correspondencia correo E: edgar.morales@cinvestav.mx

RESUMEN

COVID-19 es una enfermedad infecciosa causada por el virus SARS-CoV-2. Han fallecido millones de personas en todo el mundo a causa de esta enfermedad. SARS-CoV-2 utiliza a la proteína espiga (S) para ingresar a las células huésped por medio del dominio de unión al receptor (RBD). El RBD interactúa directamente con las células humanas mediante la unión a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) lo que comprende el primer paso en el proceso de infección del virus. El RBD representa un objetivo de estudio para la neutralización de la interacción con ACE2 mediada por anticuerpos. En la presente revisión se analiza el posible uso clínico de diferentes anticuerpos y nanocuerpos que tienen la capacidad de neutralizar la unión entre el dominio RBD de SARS-CoV-2 y la ACE2. Se encontraron un gran número de nanocuerpos candidatos a ser utilizados individualmente o en conjunto para el tratamiento de la COVID-19, los cuales han probado ser útiles para neutralizar la interacción del virus con el receptor ACE2 presente en células humanas. De esta manera, detienen el ciclo de replicación viral en pacientes contagiados, disminuyendo las cargas del virus y disminuyen la probabilidad de presentar síntomas severos.

ABSTRACT

COVID-19 is an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus. Millions of people around the world have died due to this disease. SARS-CoV-2 uses its spike protein (S) to enter the host cells through the receptor binding domain (RBD). RBD interacts directly with human cells through the angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as the first step in the virus infection process. RBD represents an object of study for the antibody mediated neutralization of its interaction with ACE2. This review analyzes the possible use of different antibodies and nanobodies that can neutralize the interaction between the RBD domain of SARS-CoV-2 and ACE2. We found several nanobodies candidates to be used alone or combined for the treatment of COVID-19, which have proven useful in neutralizing the interaction of the virus with the ACE2 receptor found in human cells. Thus, stopping the replication cycle of the virus in infected patients and helping to decrease viral loads during the development of the disease and diminishes the probability of severe symptoms.

PALABRAS

CLAVE:

SARS-CoV-2, COVID-19, Anticuerpos, Nanocuerpos.

KEY WORDS:

SARS-CoV-2, COVID-19, Antibodies, Nanobodies.

El SARS-CoV-2 (por sus siglas en inglés "severe acute respiratory syndrome coronavirus 2") es un nuevo tipo de coronavirus que causa una enfermedad respiratoria llamada enfermedad por coronavirus y comúnmente denominada COVID-19. Esta se detectó por primera vez en diciembre de 2019 en la ciudad de Wuhan, provincia de Hubei,

China. Desde entonces se ha dispersado por todo el mundo y ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como la primera pandemia de coronavirus en la historia de la humanidad.

La mayoría de los pacientes con COVID-19 tienen síntomas leves como fiebre, tos, dificultad para respirar y/o dolor muscular, pero alrededor del

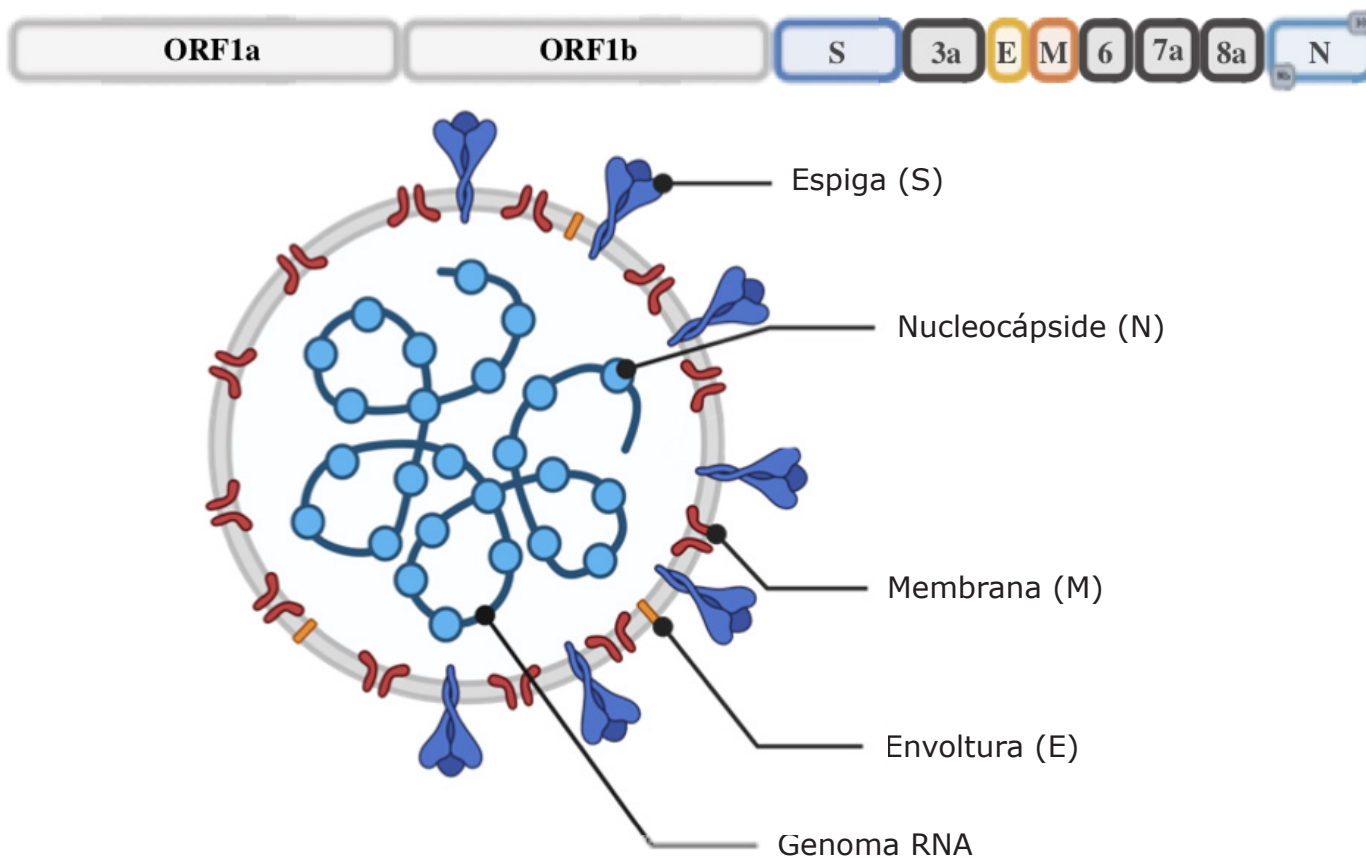


Figura 1. a. Proteínas encontradas en el genoma del SARS-CoV-2. b. Componentes estructurales del SARS-CoV-2. Creado en BioRender.

20 %, desarrollan la enfermedad de moderada a grave, y presentan mayores síntomas que pueden incluir síndrome de dificultad respiratoria aguda, choque séptico e insuficiencia orgánica múltiple que puede conllevar a la muerte (1). La gravedad de COVID-19 se ha asociado con la edad, el sexo y las comorbilidades del paciente, donde los hombres mayores con hipertensión, diabetes y obesidad se encuentran entre quienes tienen mayor riesgo de desarrollar insuficiencia respiratoria y morir (2).

El SARS-CoV-2 es un miembro del género Betacoronavirus, que incluye otros coronavirus como el SARS-CoV de 2002 y MERS-CoV de 2012, con los que comparte poco menos del 80 % de identidad en su secuencia de ARN. El RaTG13 es un tipo de coronavirus identificado solo en murciélago, el cual parece ser el virus más cercano al SARS-CoV-2 compartiendo más del 93 % de identidad de la secuencia del gen de la proteína espiga que es la que interactúa con células humanas. Aunque el SARS-CoV-2 tiene una tasa de mortalidad más baja comparada con la del SARS-CoV-1 y del MERS-CoV, con 0.6-3 %, 9.6 % y 34.4 % respectivamente (3), se encontró que puede propagarse

mucho más rápido, incluso hasta ocho días antes de la aparición de los síntomas, lo que implicó la baja probabilidad de contener la epidemia únicamente aislando a los individuos sintomáticos (4).

El SARS-CoV-2 está conformado por una cadena de ARN monocatenario de sentido positivo (ARN+) que codifica tanto para proteínas estructurales, como para proteínas no estructurales, así como un grupo de genes accesorios. Dentro del virus se encuentra el genoma viral que está asociado con la proteína estructural nucleocápside (N) la cual se halla fosforilada e insertada dentro de la bicapa de fosfolípidos. En la envoltura membranal se encuentran las tres proteínas estructurales: la proteína espiga (S) la cual facilita la unión del virus al receptor de la célula huésped, la proteína de membrana (M) que ayuda a mantener la curvatura de la membrana y la unión con la nucleocápside, y la proteína de envoltura (E) la cual juega un papel importante en el ensamblaje y liberación del virus (Fig. 1) (5, 6). Las proteínas no estructurales (nsps por sus siglas en inglés "non-structural proteins") están conformadas por poliproteínas que componen el complejo de replicación y transcripción

(7). El genoma del SARS-CoV-2 también contiene marcos de lectura abiertos (ORF por sus siglas en inglés "open reading frame") intercalados entre los genes de las proteínas estructurales que codifican proteínas accesorias, las cuales han mostrado pueden llegar a interferir en la modulación de la patogenicidad viral y la replicación, además de actuar como inductores de muerte celular y antagonistas del interferón beta (IFN- β) (8).

Proteína espiga (S)

La proteína S es un trímero, cada monómero está compuesto por 1273 aminoácidos con un peso de 150 kDa; estructuralmente se cataloga como una proteína de fusión de membrana de tipo I con dos subunidades en su ectodominio (S1 y S2). La región S1 incluye principalmente el dominio de unión al receptor (RBD "Receptor Binding Domain"), mientras que la región S2 es necesaria para la fusión de membranas (11). La proteína S alberga un sitio de corte para furina, una proteasa de las

células humanas, que distingue a este virus del SARS-CoV y otros CoV relacionados con el SARS. Este sitio de corte es una secuencia de cuatro aminoácidos (RRAR) encontrada en el límite entre las subunidades S1/S2, que impulsa la entrada del virus a la célula (9).

Los RBD de SARS-CoV y SARS-CoV-2 se unen con afinidades similares al receptor ACE2 de la célula diana con una Kd de 31 nM y 4.7 nM respectivamente. Se ha reportado que 17 residuos pertenecientes al RBD del SARS-CoV-2 comparado con 16 residuos pertenecientes al RBD del SARS-CoV interaccionan con 20 residuos del receptor ACE2 (10).

Mediante Crio-microscopía electrónica (Crio-ME) se demostró que el trímero de la proteína S oscila entre dos conformaciones; la abierta donde uno de los RBD se encuentra arriba, y la cerrada donde los tres RBD se encuentran abajo (Figura 2). Las conformaciones se promueven mediante interacciones electrostáticas entre los dominios NTD y SD2 de la subunidad S1 con la subunidad S2 para producir a la proteína S en un estado estable (RBD abajo)

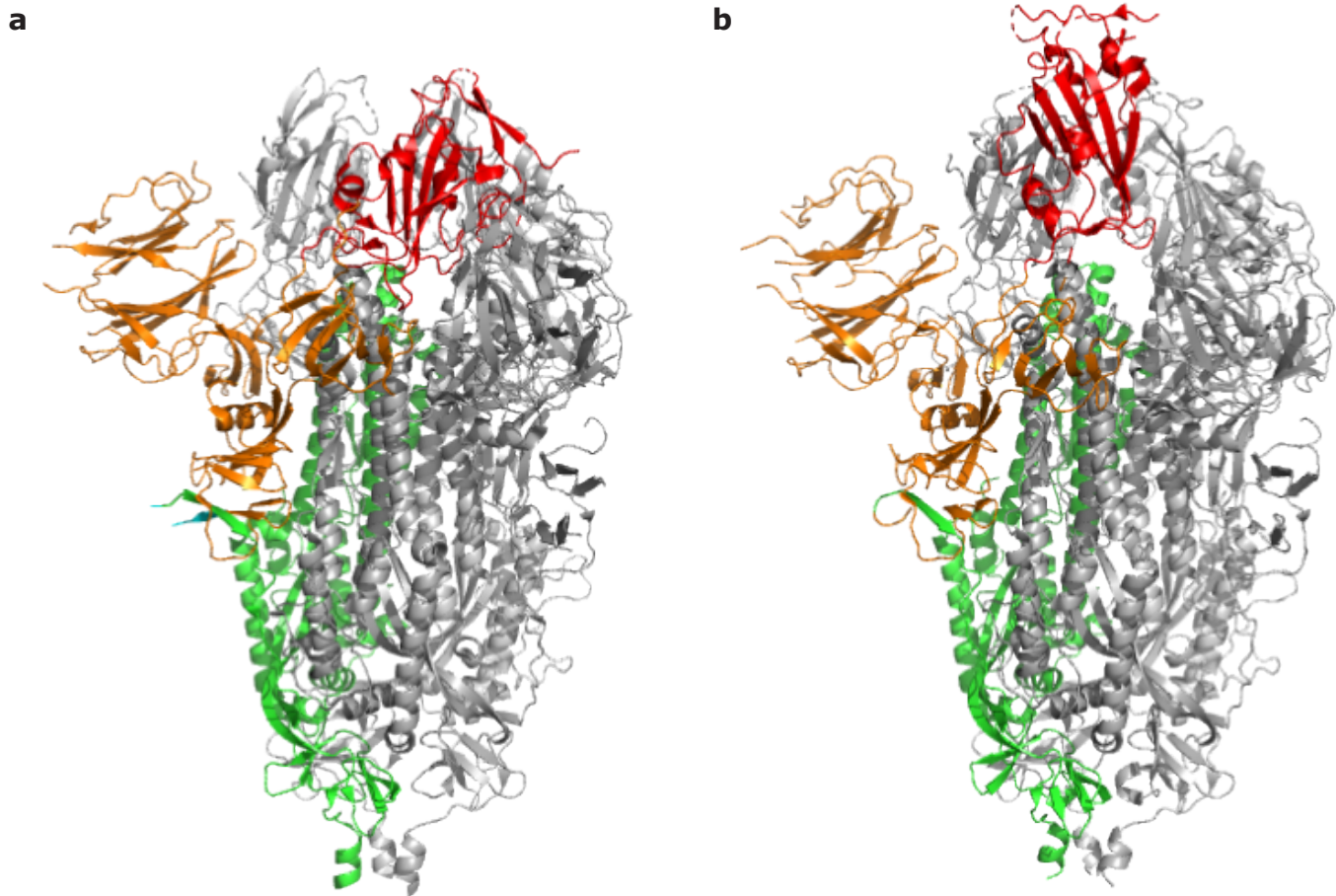


Figura 2. Estructura del homotrímero de la proteína S. En colores se muestra un monómero de proteína S denotando subunidad S1 en naranja con el RBD en rojo, y subunidad S2 en verde. a. Homotrímero de la proteína S con RBD abajo en conformación cerrada. b. Homotrímero de la proteína S con un RBD arriba en conformación abierta. (PDB: 6VSB Y 6VXX). Creado en PyMOL.

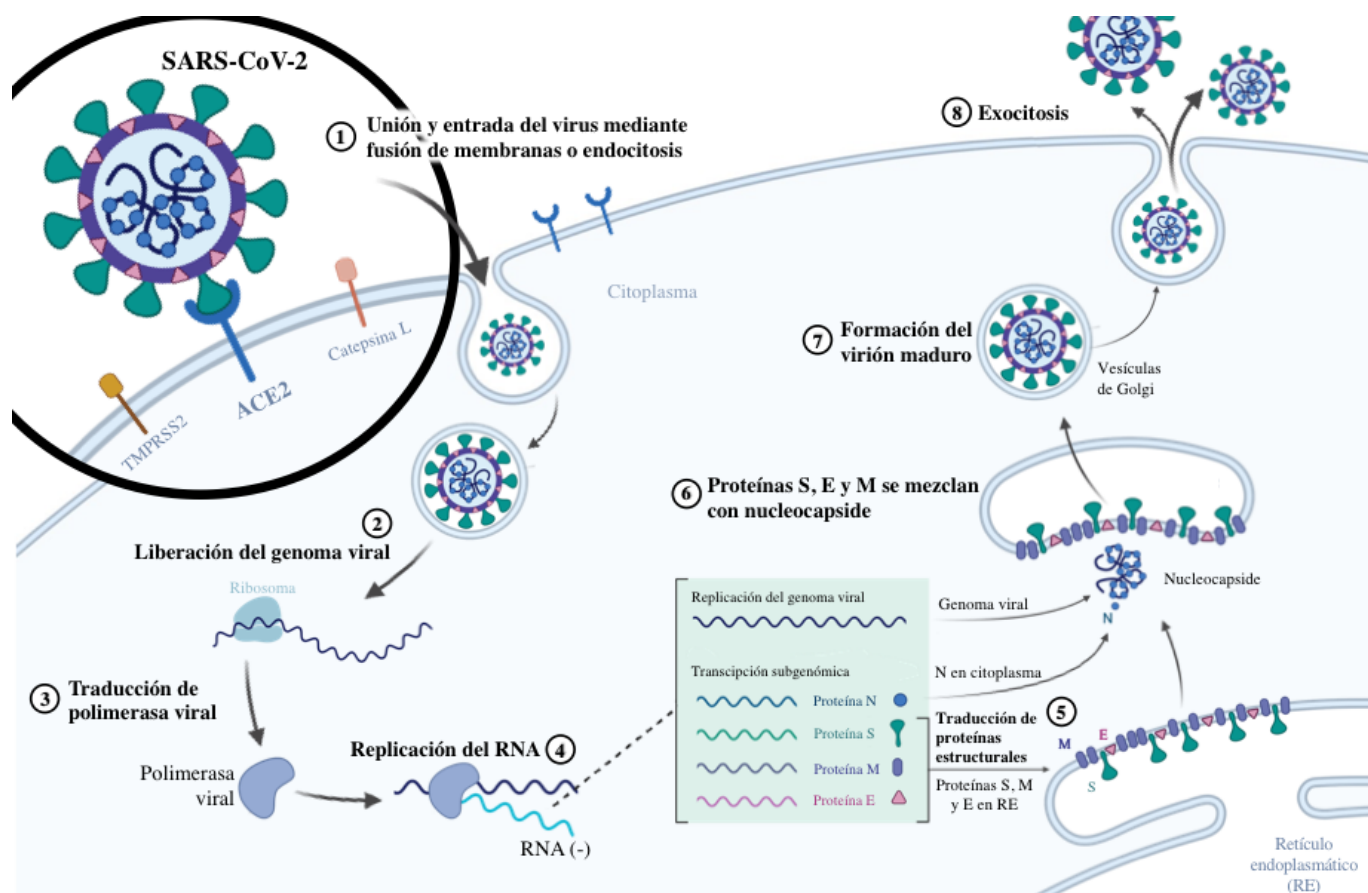


Figura 3. Ciclo de replicación del virus SARS-CoV-2. Creado en BioRender.

o uno infectivo (RBD arriba) (11). Para que se presente la interacción entre el receptor ACE2 y el RBD del SARS-CoV-2, este último debe encontrarse en una conformación abierta. De las tres copias que hay en la proteína S, solo un RBD a la vez se posiciona en la conformación "arriba", al efectuarse el movimiento de un RBD hacia la conformación abierta se generan movimientos conformacionales en el resto de la proteína S, entre las subunidades S1 y S2 que interaccionan con las otras proteínas del homotrímero, lo que no permite que los otros RBD se coloquen en la posición "arriba" (12).

Ciclo de replicación viral

El ciclo de replicación viral se desencadena cuando el SARS-CoV-2, mediante el RBD localizado en la subunidad S1 de la proteína S, se une a un receptor ACE2 llamado ACE2 (enzima convertidora de angiotensina 2) expresado en células humanas como endotelios, arterias, pulmón, corazón, riñón e intestinos (Figura 3) (12). La posterior entrada del virus a la célula huésped puede darse por las proteasas TMPRSS2 (proteasa transmembrana de

superficie serina 2) y la catepsina L. La TMPRSS2 realiza una escisión del sitio encontrado entre las subunidades S1 y S2 de la proteína S, este corte expone una serie de aminoácidos hidrofóbicos de S1 que interaccionan adosándose la membrana de la célula huésped. La subunidad S1 extendida se vuelve a doblar sobre sí misma, como un cierre, obligando a las membranas viral y celular a fusionarse, expulsando su genoma directamente a la célula (13). Una alternativa a este mecanismo es que el virus entra a la célula por medio de endosomas dependientes de catepsina L, posterior a la entrada del endosoma la catepsina L escinde a la proteína S y libera al virus del endosoma. Se ha observado que el SARS-CoV-2 promueve la transcripción del gen de la catepsina L aumentando la infección (14).

Una vez liberado el material genético, los ribosomas presentes en el citoplasma traducen a las proteínas de la replicasa viral en ORF1a y ORF1b y consecuentemente a las poliproteínas de pp1a y pp1ab (Figura 3) que después de ser procesadas, forman un complejo de replicación y transcripción (15). La replicación comienza en vesículas de doble

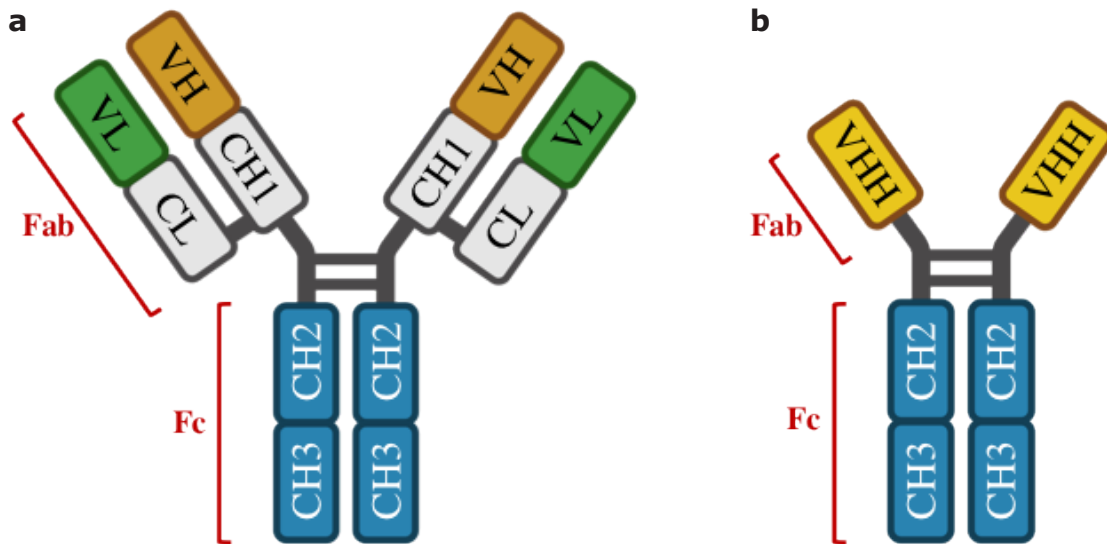


Figura 4. Comparación entre la estructura de: a. anticuerpo convencional de mamífero; b. HcAb de camélido. (Recuperado de Smolarek et al., 2012). Creado en BioRender.

membrana derivadas del retículo endoplásmico, que se integran formando una serie de redes de membranas donde el genoma viral de cadena positiva entrante sirve como plantilla para el ARN de cadena negativa utilizado como molde durante a replicación del ARN⁺ y los ARN subgenómicos. Se ha observado que las redes parecen conectar a las estructuras de membrana involucradas en la síntesis de ARN⁺ del SARS-CoV con sitios en los que se produce el ensamblaje de nuevos viriones (16). La traducción de los ARN subgenómicos da como resultado a las proteínas estructurales de membrana S, M y E que se insertan en el retículo endoplásmico (ER), desde donde viajan al compartimento intermedio del retículo endoplásmico-Golgi (ERGIC) para ensamblar a los nuevos viriones (17). A la par, la proteína N es traducida en el citoplasma para posteriormente dar forma a la nucleocápside a partir de la interacción con los ARN⁺ replicados y la posterior fusión con los componentes de membrana, formando viriones maduros por gemación en el ERGIC. Finalmente, los viriones maduros se secretan en vesículas de paredes lisas o sacos de Golgi a través de la membrana plasmática mediante exocitosis (19, 21, 7).

Respuesta inmune

El receptor ACE2 se encuentra mayormente enriquecido en células epiteliales de la lengua, por lo que las mucosas de la cavidad oral presentan un riesgo alto de infección por SARS-CoV-2 (19). Se ha observado que los síntomas de la enfermedad COVID-19 se presentan de 3-5 días después de ser

expuesto e infectado por SARS-CoV-2, alrededor de la primera semana luego de la aparición de los síntomas se presenta el pico más alto de carga viral en saliva. Posteriormente, esta disminuye con el tiempo y es detectable hasta por 14 días, no obstante, se ha encontrado carga viral hasta 25 días después del pico (20).

Las cargas virales en pacientes infectados con SARS-CoV-2 disminuyen después del desarrollo de los anticuerpos IgM, IgG e IgA, existiendo una correlación inversa entre las cargas virales y los anticuerpos específicos contra SARS-CoV-2, para el momento en que se desarrollan los anticuerpos las cargas virales comienzan a disminuir, indicando la presencia de inmunidad adaptativa innata y/o celular contribuyendo a la contención del virus (21).

Se ha detectado la presencia de anticuerpos IgG, IgM o IgA desde el cuarto día después de la aparición de los síntomas, con una media de 10 días para IgG y una media de 11 días para IgM e IgA. Se ha observado la presencia de IgG durante más de 28 días, mientras que los niveles de IgM e IgA comienzan a disminuir 3-4 semanas después del inicio de la enfermedad. Los anticuerpos IgM, IgG e IgA específicos contra proteínas del SARS-CoV-2 alcanzan su pico aproximadamente dos semanas después de la aparición de los síntomas (24, 25, 26, 27).

En individuos asintomáticos, la concentración de anticuerpos puede ser muy baja, se encontró que los niveles de IgG específicos contra SARS-CoV-2 fueron significativamente más bajos ($P = 0.005$) en relación con el grupo sintomático en la fase aguda de la enfermedad. Se observó que el

cuarenta por ciento de los individuos asintomáticos se volvió seronegativo para IgG en la fase de convalecencia temprana, en comparación con el 12.9 % del grupo sintomático. Además, los individuos asintomáticos exhibieron niveles más bajos de 18 citocinas proinflamatorias y antiinflamatorias (24). Por otro lado, a partir del conteo de partículas virales presentes en muestras tomadas con hisopos de la garganta de pacientes infectados, se encontró que tanto pacientes asintomáticos, como los sintomáticos tienen cargas virales similares al inicio de la infección. Sin embargo, el sistema inmunológico de las personas asintomáticas neutraliza al virus más rápido (6-9 días) en comparación con los sintomáticos (8-32 días) (25).

Se identificaron células T CD8+ y CD4+ específicas al SARS-CoV-2 en aproximadamente el 70 % y el 100 % de los pacientes con COVID-19, respectivamente (26). Las proteínas S, M o N pueden activar a estas células T con una respuesta más enérgica de CD4+ en comparación CD8+. Se ha observado que la proteína M induce una mayor respuesta en células T CD4+, mientras que en células T CD8+ la proteína S induce una respuesta superior a la de las otras proteínas (30). Se encontró que en pacientes positivos, las células T CD4+ productoras de IFN γ , IL2 y TNF α reactivos a las proteínas S, M o N constituían más del 50 % de los linfocitos T CD4+ encontrados. Mientras que los linfocitos T CD8+ citotóxicos productores de Granzima B y que expresan TNF α constituían el 25 %. Finalmente, se encontró que en la mayoría de las células T CD8+ se produjo la molécula efectora citotóxica Granzima B, frecuentemente en combinación con IFN γ y TNF α (30).

Se han propuesto diferentes tratamientos para combatir la infección ocasionada por el SARS-CoV-2. En un estudio Gautret y colaboradores reportaron una disminución significativa en la carga viral en pacientes tratados durante 6 días con hidroxiquina, una 9-aminoquinolina utilizada en la terapia de la malaria, comparado con los no tratados, resultando eficaz en el tratamiento de pacientes con COVID-19 (27). Sin embargo, actualmente la OMS no recomienda el uso de hidroxiquina ya que estudios recientes han demostrado que el uso de hidroxiquina no previene ni favorece al tratamiento de la COVID-19 (28), incluso se ha reportado que puede aumentar el riesgo de diarrea, náuseas, dolor abdominal, somnolencia y dolor de cabeza (29).

Se han realizado ensayos terapéuticos administrando plasma procedente de pacientes convalecientes, no intubados y con títulos altos de anticuerpos contra el virus, particularmente cuando se administran dentro de las 72 horas posteriores al

diagnóstico de COVID-19 se observa una mejoría notoria en la mayoría de los pacientes (30).

Anticuerpos

Se han reportado anticuerpos monoclonales (mAb por sus siglas en inglés "Monoclonal Antibody") producidos contra la proteína S de SARS-CoV-1 los cuales pueden neutralizar al nuevo virus tanto *in vitro* como *in vivo*, bloqueando la unión al receptor ACE2. Tal es el caso del mAb CR3022, el cual interacciona con la proteína S logrando inhibir la interacción con el receptor ACE2 a pesar de que su epítipo no se superpone con el sitio de unión del dominio RBD de SARS-CoV-2 con el receptor ACE2 (31).

Existen múltiples estudios donde se aislaron y caracterizaron mAb contra SARS-CoV-2, tal como P2C-1F11/P2B-2F6/P2A-1A3, 47D11, 311mab-31B5/32D4 (Tabla 1). Los cuales mostraron una actividad de neutralización prometedora contra el virus, incluso los mAb 311mab-31B5/32D4 y P2C-1F11/P2B-2F6/P2A-1A3 se encuentran en etapa preclínica (36, 37, 38).

El uso de mAb contra SARS-CoV-2 resulta benéfico ya que tienen la capacidad de ser utilizados como herramientas terapéuticas en la prevención o manejo de la enfermedad COVID-19. Sin embargo, son costosos y difíciles de producir, resultando en una pesada carga para los presupuestos de investigación y salud. Además, son moléculas grandes (alrededor de 150 kDa), lo que puede restringir su estabilidad, penetración y biodistribución en los tejidos, así como provocar reacciones inmunes que neutralizan sus actividades lo que puede limitar su uso a largo plazo. Finalmente, otra característica que limita su uso es que suelen tener una vida media corta de aproximadamente unos días (35).

Nanocuerpos

En mamíferos los tipos de anticuerpos son muy similares entre sí, excepto por los anticuerpos producidos en camélidos, una familia de mamíferos artiodáctilos, donde se encuentran el camello, la alpaca, la llama, el guanaco, entre otros. Los camélidos, además de tener anticuerpos convencionales conformados por dos cadenas pesadas y dos ligeras (Figura 4a), cuentan con una clase de anticuerpo conformado únicamente por dos cadenas pesadas (HCAb por sus siglas en inglés "Heavy Chain Antibody"). Este se forma por los dominios constantes CH2 y CH3, una región de bisagra, y la porción que reconoce al antígeno denominada dominio VHH (Figura 4b), lo que se conoce como nanocuerpo (Nb por sus siglas en inglés "Nanobo-

TABLA 1
Anticuerpos y nanocuerpos neutralizantes contra SARS-CoV-2

Nombre	Especie donde se originó	Especie donde se expresa	Constante de disociación de equilibrio	Referencia
			Kd (nM)	
Anticuerpos:				
47D11	ratones H2L2	HEK-293-T	10.8	(37)
CR3022	-	<i>E. coli</i> HB2151	6.3	(35)
18F3	ratón	HEK-293-T	-	(59)
7B11	ratón	HEK-293-T	-	(59)
S309	Células B humanas	Células expiCHO	-	(60)
CB6	Células PBMC	HEK293T	2.49	(61)
BD23-Fab	Células PBMC	HEK293	-	(62)
B38	Células PBMC	HEK293T	70.1	(63)
H4	Células PBMC	HEK293T	4.48	(63)
P2B-2F6	Células B humanas	293T	5.14	(36)
P2C-1F11	Células B humanas	293T	-	(36)
P2C-1A3	Células B humanas	293T	-	(36)
rRBD-15	Células B humanas	HEK 293-F	3.8	(64)
311mab-31B5	Células PBMC	HEK-293-T	-	(38)
311mab-32D4	Células PBMC	HEK-293-T	-	(38)
Nanocuerpos:				
2F2	Biblioteca Camélido	BL21(DE3) <i>E. coli</i>	5.175	(60)
5F8	Biblioteca Camélido	BL21(DE3) <i>E. coli</i>	0.996	(60)
3F11	Biblioteca Camélido	BL21(DE3) <i>E. coli</i>	3.349	(60)
VHH-72	Camélido	<i>Pichia pastoris</i>	38.6	(59)
H11-H4	Camélido	HEK293T cells	12±1.5	(46)
H11-D4	Camélido	HEK293T cells	39±2	(46)
n3021	base de datos IMGT	<i>E. coli</i> HB2151	0.63	(65)
n3088	base de datos IMGT	<i>E. coli</i> HB2151	3.7	(65)
Ty1	Alpaca	TG1 cells (Lucigen)	9	(61)
Nb20	Llama	BL21(DE3) <i>E. coli</i>	0.048	(66)
Nb6	Camélido	BL21(DE3) <i>E. coli</i>	2.5	(67)
VHH E	Camélido	<i>E. coli</i> WK6	1.86	(58)
VHH U	Camélido	<i>E. coli</i> WK6	21.4	(58)
Nb11-59	Camélido	<i>Pichia pastoris</i>	21	(53)
Nb30	Llama	TG1	6.9	(68)
WNb2	Alpaca	-	≤80	(69)
WNb10	Alpaca	-	≤80	(69)

dy”) (36). Los nanocuerpos (Nbs) fueron revelados por primera vez por Hamers y col. (1993), en un estudio donde se investigó la presencia de cantidades considerables de material similar a IgG en suero de *Camelus dromedarius*. Se descubrieron moléculas compuestas de dímeros de cadena pesada que carecían de cadenas ligeras, y que a pesar de su pequeño tamaño, contaban con un extenso repertorio de unión a antígenos (41).

Los Nbs comprenden cuatro secuencias conservadas, conocidas como regiones marco (FR por sus siglas en inglés “Framework Region”), que rodean tres regiones hipervariables determinantes de complementariedad (CDR por sus siglas en inglés “Complementarity Determining Region”) (Figura 5), son los que participan en el reconocimiento y unión al antígeno. Se ha detectado que del 60-80 % del contacto con el antígeno se produce a través

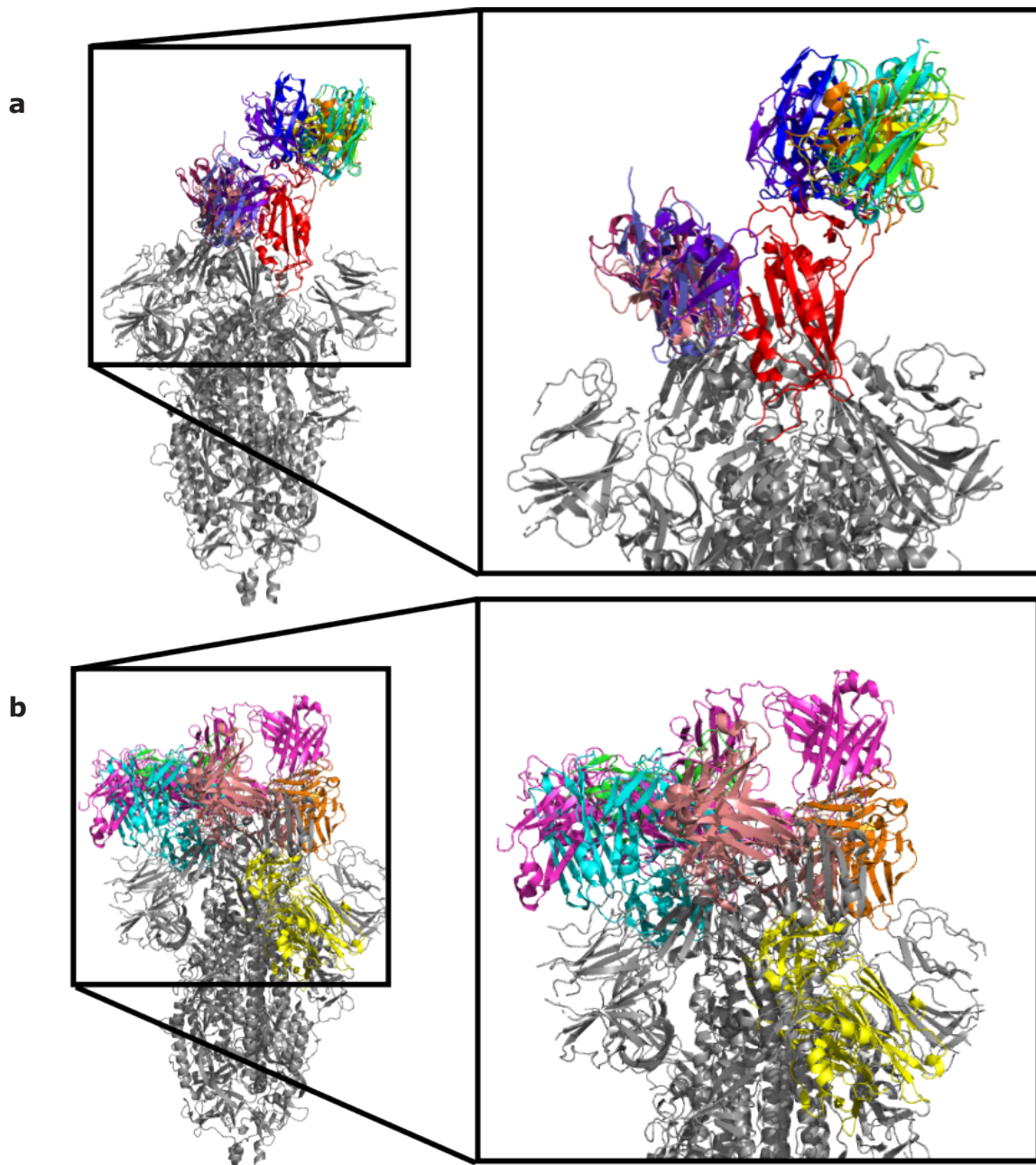


Figura 5. Proteína S (gris) en interacción con: a. Nanocuerpos: H11-D4 (verde), H11-H4 (celeste), Nb6 (azul), Nb20 (amarillo) Nb30 (rosa), Ty1 (naranja), VHH-72 (lavanda), VHH-E (fucsia), WNb2 (morado); b. Anticuerpos: BD23 (verde), 80R (celeste), CB6 (fucsia), CR3022 (amarillo), M396 (rosa), S309 (naranja). Imagen creada en PyMOL. PDB nanocuerpos: 6Z43, 6ZHD, 7KKK, 7JVB, 7MY2, 6ZXN, 6WAQ, 7KN5, 7LX5. PDB anticuerpos: 7BYR, 7BZ5, 7C01, 6W41, 2DD8, 6WPS.

de la región CDR3 siendo el principal contribuyente a la unión a antígenos y suele ser más extenso en comparación con los anticuerpos convencionales (37). Entre camélidos y otras especies, la longitud de las regiones CDR1 y CDR2 es muy similar, por otro lado, la longitud de la región CDR3 es muy variada. Por ejemplo, la región CDR3 de humanos y ratones es en promedio de 5-15 aminoácidos, mientras que en camélidos y tiburones es de 6-30 aminoácidos (38). La estabilidad de la región CDR3 se mantiene mediante un enlace disulfuro entre CDR1 y CDR3 o entre la FR2 y CDR3. Se ha observado que estas características aumentan la estabilidad y la solubilidad del Nb incluso en condiciones de desnaturalización o altas temperaturas (44, 45).

Los Nbs son moléculas de alrededor de 15 kDa, diez veces más pequeños comparados con un anticuerpo convencional y gracias a esta característica les permite acceder a epítomos ocultos o inaccesibles para los anticuerpos convencionales. Al ser estructuras pequeñas provienen de un solo fragmento de gen, lo que aunado a su carácter hidrófilo y a que no presentan modificaciones postraduccionales, se expresan bien en sistemas de producción económicos como bacterias (*Escherichia coli*) y levaduras (*Pichia pastoris* y *Saccharomyces cerevisiae*), resultando convenientes para producciones a gran escala. Sin embargo, su función es solamente neutralizante ya que, al carecer de dominio Fc, no activan mecanismos efectores de la respuesta inmune a menos de que sean expresados con este dominio Fc (42, 46).

Los Nbs son moléculas estables que pueden purificarse bajo condiciones adversas para otro tipo de proteínas, incluidas temperaturas extremas, presencia de proteasas, alta presión o pH ácido (39, 47), lo que amplía su aplicación más allá de una vía parenteral. Tras la administración *in vivo*, los Nbs difunden rápidamente por todo el cuerpo y tienen una buena penetración en los tejidos. Sin embargo, por su tamaño se encuentran por debajo del límite renal, lo que implica una rápida expulsión. Por lo anterior, se han desarrollado estrategias para extender su vida media como la unión a un dominio de fragmento cristalizante (Fc) de anticuerpos convencionales o el acoplamiento a proteínas séricas como albúmina sérica humana o IgG a través de los Nbs que los atacan (48, 39).

A diferencia de los anticuerpos convencionales, los Nbs tienen la capacidad de ser utilizados, ya sea como herramientas en investigación en cuanto a diagnóstico, agentes de imagen, herramientas para biología estructural, así como posibles terapias con la posibilidad de usarlos en combinación con otros

tratamientos para la COVID-19 (42, 46). Se ha mostrado el posible uso de Nbs como trazadores de imágenes moleculares en pacientes con cáncer, donde los Nbs se unen rápida y específicamente a los antígenos tumorales. Además, gracias a sus características propias los Nbs no unidos logran eliminarse rápidamente de la sangre. Esto a su vez resulta favorable, ya que se pueden utilizar radioisótopos PET de vida corta, como galio-68 o flúor-18 reduciendo significativamente la carga de radiación en los pacientes. Los anticuerpos convencionales no siempre son adecuados para este propósito porque tienen una vida media prolongada y una velocidad de difusión lenta. Con los Nbs se pueden obtener imágenes una hora después de la inyección, mientras que, con anticuerpos convencionales se obtienen imágenes después de días posteriores a la inyección (44).

Tratamiento de enfermedades con nanocuerpos

Por otro lado, se ha comprobado el uso de Nbs para el tratamiento a diferentes enfermedades. Peyvandi y col. (2017) demostraron la efectividad de un Nb humanizado conocido como Caplacizumab, que actualmente se encuentra aprobado para su venta por la FDA, el cual es capaz de reducir en un 89% el riesgo de morbilidad y mortalidad por trombocitopenia trombótica adquirida (TTP) (45).

Asimismo, ALX-0171, un Nb trimérico humanizado, es decir, expresado unido a una región Fc humano. ALX-0171 fue capaz de neutralizar el virus respiratorio sincicial (VSR) con una mayor efectividad en comparación al tratamiento convencional con el medicamento Palivizumab, un mAb comercializado (46). Estudios posteriores encontraron que ALX-0171 inhibe la replicación del virus en un 87%, en comparación del 18% observado con la administración de Palivizumab (47).

Liu y col. (2017) identificaron un grupo de Nbs capaces de reducir la carga viral de poliovirus (PV) a partir de una biblioteca de presentación de fagos inmunizados. El mecanismo por el cual estos Nbs reducen la carga viral es bloqueando directamente la interacción del virus con sus células diana (48). A través del mismo mecanismo se construyó una biblioteca de presentación de fagos a partir de una llama inmunizada con el virus del Ébola (EBOV) inactivado y una glicoproteína de la envoltura viral recombinante seleccionando y evaluando Nbs específicos para la glicoproteína del EBOV logrando neutralizar al virus (49). Del mismo modo, se generaron cinco Nbs anti-CHIKV en llamas inmunizadas. Estos Nbs neutralizantes virales se han aislado con éxito mediante selecciones contra las proteínas virales del virus CHIKV que causa dolor

articular severo que se asocia con fiebre, erupción cutánea y dolor de cabeza (50).

En otro trabajo, por medio del análisis de una biblioteca de Nbs derivada de llama inmunizada con una proteína RBD recombinante del MERS-CoV, se aisló el Nb MS10 y se investigó su efecto así como de su forma humanizada sobre la patogenicidad del virus, estos Nbs mostraron una alta afinidad por MERS-CoV. El Nb fusionado con un dominio Fc mostró una vida media aumentada *in vivo*, y fue capaz de proteger eficazmente a ratones infectados con MERS-CoV (51).

Otro estudio se encargó de identificar una serie de Nbs específicos contra MERS-CoV de la médula ósea de camellos dromedarios infectados con MERS-CoV, se encontró que a una concentración en orden picomolar, estos Nbs bloquearon eficazmente la entrada de virus a la célula Huh7, un tipo de línea de células hepáticas humanas. Los Nbs con mayor afinidad y que se unían a la proteína RBD del virus se humanizaron fusionándolos a un dominio Fc. Estas construcciones tenían una vida media prolongada en el suero y protegían a los ratones contra una infección mortal por MERS-CoV (52).

Nanocuerpos contra SARS-CoV-2

Derivado de la actual pandemia, se han desarrollado una gran cantidad de trabajos enfocados a la obtención de Nbs capaces de interactuar con el virus SARS-CoV-2 con el fin de generar posibles tratamientos contra la enfermedad que produce (Tabla 1). Se ha construido una biblioteca de Nbs a partir de camellos inmunizados, encontrando siete Nbs con una buena capacidad de unión a ocho mutantes del RBD de SARS-CoV2. Entre los candidatos, el denominado Nb11-59 exhibió la mejor actividad neutralizantes con una buena estabilidad. Según estos resultados, Nb11-59 podría ser una nueva molécula terapéutica, como fármaco inhalado, para el tratamiento de COVID-19 (53).

Anteriormente, se han aislado Nbs neutralizantes a partir de llamas inmunizadas contra la proteína S de los betacoronavirus MERS-CoV y SARS-CoV-1, entre los que destacan VHH-55 y VHH-72 que interactúan con el dominio RBD. Se demostró que estos Nbs presentan reactividad cruzada contra el dominio RBD de SARS-CoV-1 y SARS-CoV-2, resultando capaces de neutralizar con alta afinidad la proteína S del SARS-CoV-2 (54).

Chi y col. (2020) produjeron una serie de Nbs humanizados contra RBD de SARS-CoV-2 a partir de una biblioteca de presentación de fagos sintética. La eficacia de inhibición sobre el SARS-CoV-2

y la cinética de afinidad se ensayaron *in vitro*, encontraron que los Nbs denominados 2F2, 3F11 y 5F8, podrían ser muy ventajosos como fármacos específicos para prevenir la infección por SARS-CoV-2 al inhibir la fusión de membranas entre los RBD del pico viral y sus receptores de células huésped y luego bloquear la entrada de SARS-CoV-2 (55).

A partir de una alpaca inmunizada con RBD de SARS-CoV-2, Hanke y col. (2020) informaron del aislamiento de un Nb monomérico llamado Ty1 humanizado y aislado a partir de la técnica de presentación de fagos. Ty1 ha confirmado una unión de alta especificidad y afinidad al dominio RBD de SARS-CoV-2 inhibiendo su interacción con ACE2. Sugiriendo que su probable generación en formatos homodiméricos o triméricos aumente aún más su actividad de neutralización (56).

Huo y col. (2020) reportaron dos anticuerpos de llama denominados H11-D4 y H11-H4 obtenidos mediante la generación de una biblioteca de Nbs utilizando tecnología de presentación de fagos *in vitro*. Estos Nbs fueron capaces de interactuar con el RBD del SARS-CoV-2 impidiendo su unión al receptor ACE2 (43).

En otro estudio, se aislaron un grupo de Nbs que interactúan con el dominio RBD, a partir de llama inmunizada con el virus SARS-CoV-2. Un Nb denominado NIH-CoVnb-112 resultó ser el candidato terapéutico principal ya que mostró una alta afinidad en forma monomérica y bloqueó la interacción entre ACE2 en diferentes variantes de la proteína S (57).

A partir de la construcción de una biblioteca de Nbs por medio de tecnología de fagos, Gay y col. (2021) descubrieron un grupo de siete Nbs con la capacidad de bloquear la interacción que se da entre la ACE2 y la RBD del SARS-CoV-2, donde resaltó el Nb Nb11-59 el cual exhibió la mayor actividad contra el SARS-CoV-2. Además, es altamente estable al administrarse por nebulización, por lo que podría ser una molécula profiláctica y terapéutica prometedora contra la COVID-19, especialmente mediante la administración por inhalación (53).

Del mismo modo, partiendo de la construcción de una biblioteca de Nbs obtenida a partir de tecnología de fagos, se aislaron cuatro nanocuerpos, donde los denominados VHH E y VHH U resultaron tener mayor actividad al interactuar con la proteína S del SARS-CoV-2 logrando neutralizar el virus. Mediante crio-ME, las estructuras reportadas muestran que VHH E y VHH U se dirigen a dos epítopos distintos en la proteína S del SARS-CoV-2 (58).

El resumen de las estructuras de los nanocuerpos y anticuerpos que neutralizan la unión del

SARS-CoV-2 con el receptor ACE2, se resumen en la figura 5. En todos los casos, estos nanocuerpos y anticuerpos, se unen al RBD ya sea en cualquiera de sus dos conformaciones, "arriba" o "abajo". Esta interacción nanocuerpo/anticuerpo-RBD es la que evita el contacto RBD-ACE2.

En conclusión, revisamos que se han producido un gran número de anticuerpos y nanocuerpos a ser utilizados solos o en combinación, los cuales han probado ser útiles para neutralizar infecciones causadas por patógenos. Estas moléculas participan deteniendo el ciclo de replicación, ayudando a disminuir las cargas del patógeno durante el desarrollo de la enfermedad. El uso de anticuerpos y

nanocuerpos solos o de manera combinada puede ser eficaz contra la COVID-19 al interactuar con el RBD de la proteína espiga del SARS-CoV-2 y así evitar que se una al receptor en células humanas, la enzima ACE2. Los nanocuerpos presentan beneficios en comparación con los anticuerpos convencionales como son: una mayor estabilidad durante su producción, un proceso de fabricación más rentable, la capacidad de acceder a epítomos ocultos debido a su tamaño, además de ser altamente estables bajo diferentes condiciones de almacenamiento lo que los hace adecuados para uso terapéutico y producción a gran escala, representando una alternativa útil para el tratamiento de la COVID-19 entre otras.

REFERENCIAS

1. Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet* [Internet]. 2020 Feb;395(10223):507–13. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673620302117>
2. Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, et al. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Natl Sci Rev* [Internet]. 2020 Jun 1;7(6):998–1002. Available from: <https://academic.oup.com/nsr/article/7/6/998/5804736>
3. Wilson N, Kvalsvig A, Barnard LT, Baker MG. Case-Fatality Risk Estimates for COVID-19 Calculated by Using a Lag Time for Fatality. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2020 Jun;26(6). Available from: http://wwwnc.cdc.gov/eid/article/26/6/20-0320_article.htm
4. Ferretti L, Wymant C, Kendall M, Zhao L, Nurtay A, Abeler-Dörner L, et al. Quantifying SARS-CoV-2 transmission suggests epidemic control with digital contact tracing. *Science* (80-) [Internet]. 2020 May 8;368(6491):eabb6936. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abb6936>
5. Astuti I, Ysrafil. Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2): An overview of viral structure and host response. *Diabetes Metab Syndr Clin Res Rev* [Internet]. 2020 Jul;14(4):407–12. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1871402120300849>
6. PASTRIAN-SOTO G. Bases Genéticas y Moleculares del COVID-19 (SARS-CoV-2). Mecanismos de Patogénesis y de Respuesta Inmune. *Int J Odontostomatol* [Internet]. 2020 Sep;14(3):331–7. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2020000300331&lng=en&nrm=iso&tlng=en
7. Kaur N, Singh R, Dar Z, Bijarnia RK, Dhingra N, Kaur T. Genetic comparison among various coronavirus strains for the identification of potential vaccine targets of SARS-CoV2. *Infect Genet Evol* [Internet]. 2021 Apr;89:104490. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S156713482030321X>
8. McBride R, Fielding B. The Role of Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS)-Coronavirus Accessory Proteins in Virus Pathogenesis. *Viruses* [Internet]. 2012 Nov 7;4(11):2902–23. Available from: <http://www.mdpi.com/1999-4915/4/11/2902>
9. Xia S, Lan Q, Su S, Wang X, Xu W, Liu Z, et al. The role of furin cleavage site in SARS-CoV-2 spike protein-mediated membrane fusion in the presence or absence of trypsin. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2020 Dec 12;5(1):92. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41392-020-0184-0>
10. Lan J, Ge J, Yu J, Shan S, Zhou H, Fan S, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor. *Nature* [Internet]. 2020;581(7807):215–20. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-020-2180-5>
11. Yan R, Zhang Y, Li Y, Ye F, Guo Y, Xia L, et al. Structural basis for the different

- states of the spike protein of SARS-CoV-2 in complex with ACE2. *Cell Res* [Internet]. 2021 Jun 18;31(6):717–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41422-021-00490-0>
12. Wrapp D, Wang N, Corbett KS, Goldsmith JA, Hsieh CL, Abiona O, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (80-). 2020;367(6483):1260–3.
 13. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020 Apr;181(2):271–280.e8. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420302294>
 14. Zhao M-M, Yang W-L, Yang F-Y, Zhang L, Huang W-J, Hou W, et al. Cathepsin L plays a key role in SARS-CoV-2 infection in humans and humanized mice and is a promising target for new drug development. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2021 Dec 27;6(1):134. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41392-021-00558-8>
 15. Snijder EJ, Decroly E, Ziebuhr J. The Nonstructural Proteins Directing Coronavirus RNA Synthesis and Processing. In 2016. p. 59–126. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352716300471>
 16. Knoops K, Kikkert M, Worm SHE van den, Zevenhoven-Dobbe JC, van der Meer Y, Koster AJ, et al. SARS-Coronavirus Replication Is Supported by a Reticulovesicular Network of Modified Endoplasmic Reticulum. Emerman M, editor. *PLoS Biol* [Internet]. 2008 Sep 16;6(9):e226. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pbio.0060226>
 17. Masters PS. The Molecular Biology of Coronaviruses. In 2006. p. 193–292. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0065352706660053>
 18. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol* [Internet]. 2020 Dec;41(12):1100–15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471490620302337>
 19. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *Int J Oral Sci* [Internet]. 2020 Dec 24;12(1):8. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41368-020-0074-x>
 20. To KK-W, Tsang OT-Y, Leung W-S, Tam AR, Wu T-C, Lung DC, et al. Temporal profiles of viral load in posterior oropharyngeal saliva samples and serum antibody responses during infection by SARS-CoV-2: an observational cohort study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 May;20(5):565–74. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309920301961>
 21. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*. 2020;581(7809):465–9.
 22. Hsueh P-R, Huang L-M, Chen P-J, Kao C-L, Yang P-C. Chronological evolution of IgM, IgA, IgG and neutralisation antibodies after infection with SARS-associated coronavirus. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2004 Dec;10(12):1062–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1198743X14638477>
 23. Long Q-X, Liu B-Z, Deng H-J, Wu G-C, Deng K, Chen Y-K, et al. Antibody responses to SARS-CoV-2 in patients with COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020 Jun 29;26(6):845–8. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0897-1>
 24. Long Q-X, Tang X-J, Shi Q-L, Li Q, Deng H-J, Yuan J, et al. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections. *Nat Med* [Internet]. 2020 Aug 18;26(8):1200–4. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41591-020-0965-6>
 25. Cevik M, Tate M, Lloyd O, Maraolo AE, Schafers J, Ho A. SARS-CoV-2, SARS-CoV-1 and MERS-CoV Viral Load Dynamics, Duration of Viral Shedding and Infectiousness: A Living Systematic Review and Meta-Analysis. *SSRN Electron J* [Internet]. 2020; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=3677918>
 26. Grifoni A, Weiskopf D, Ramirez SI, Mateus J, Dan JM, Moderbacher CR, et al. Targets of T Cell Responses to SARS-CoV-2 Coronavirus in Humans with COVID-19 Disease and Unexposed Individuals. *Cell* [Internet]. 2020 Jun;181(7):1489–1501.e15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420306103>
 27. Gautret P, Lagier J-C, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, Mailhe M, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020 Jul;56(1):105949. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0924857920300996>

28. WHO. Coronavirus disease (COVID-19): Hydroxychloroquine [Internet]. 2021. Available from: [https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-\(covid-19\)-hydroxychloroquine](https://www.who.int/news-room/q-a-detail/coronavirus-disease-(covid-19)-hydroxychloroquine)
29. Mitjà O, Corbacho-Monné M, Ubals M, Alemany A, Suñer C, Tebé C, et al. A Cluster-Randomized Trial of Hydroxychloroquine for Prevention of Covid-19. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 Feb 4;384(5):417–27. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2021801>
30. Gharbharan A, Jordans CCE, GeurtsvanKessel C, den Hollander JG, Karim F, Mollema FPN, et al. Effects of potent neutralizing antibodies from convalescent plasma in patients hospitalized for severe SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* [Internet]. 2021 Dec 27;12(1):3189. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-021-23469-2>
31. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1):382–5. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/22221751.2020.1729069>
32. Ju B, Zhang Q, Ge J, Wang R, Sun J, Ge X, et al. Human neutralizing antibodies elicited by SARS-CoV-2 infection. *Nature* [Internet]. 2020 Aug 26;584(7819):115–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2380-z>
33. Wang C, Li W, Drabek D, Okba NMA, van Haperen R, Osterhaus ADME, et al. A human monoclonal antibody blocking SARS-CoV-2 infection. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 4;11(1):2251. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-020-16256-y>
34. Chen X, Li R, Pan Z, Qian C, Yang Y, You R, et al. Human monoclonal antibodies block the binding of SARS-CoV-2 spike protein to angiotensin converting enzyme 2 receptor. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020 Jun 20;17(6):647–9. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41423-020-0426-7>
35. Steeland S, Vandenbroucke RE, Libert C. Nanobodies as therapeutics: big opportunities for small antibodies. *Drug Discov Today* [Internet]. 2016 Jul;21(7):1076–113. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359644616301076>
36. Smolarek D, Bertrand O, Czerwinski M. Variable fragments of heavy chain antibodies (VHHs): a new magic bullet molecule of medicine? *Postepy Hig Med Dosw* [Internet]. 2012 Jun 14;66:348–58. Available from: <https://publisherspanel.com/ucid/1000334>
37. Muyltermans S, Baral TN, Retamozzo VC, De Baetselier P, De Genst E, Kinne J, et al. Camelid immunoglobulins and nanobody technology. *Vet Immunol Immunopathol* [Internet]. 2009 Mar;128(1–3):178–83. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165242708004017>
38. Wang F, Ekiert DC, Ahmad I, Yu W, Zhang Y, Bazirgan O, et al. Reshaping Antibody Diversity. *Cell* [Internet]. 2013 Jun;153(6):1379–93. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867413005254>
39. Dumoulin M, Conrath K, Van Meirhaeghe A, Meersman F, Heremans K, Frenken LGJ, et al. Single-domain antibody fragments with high conformational stability. *Protein Sci* [Internet]. 2009 Apr 13;11(3):500–15. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1110/ps.34602>
40. Conrath K, Vincke C, Stijlemans B, Schymkowitz J, Decanniere K, Wyns L, et al. Antigen Binding and Solubility Effects upon the Veneering of a Camel VHH in Framework-2 to Mimic a VH. *J Mol Biol* [Internet]. 2005 Jul;350(1):112–25. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022283605004845>
41. Hussack G, Hiramata T, Ding W, MacKenzie R, Tanha J. Engineered Single-Domain Antibodies with High Protease Resistance and Thermal Stability. Mitraki A, editor. *PLoS One* [Internet]. 2011 Nov 30;6(11):e28218. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0028218>
42. Harmsen MM, Van Solt CB, Fijten HPD, Van Setten MC. Prolonged in vivo residence times of llama single-domain antibody fragments in pigs by binding to porcine immunoglobulins. *Vaccine* [Internet]. 2005 Sep;23(41):4926–34. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X05005372>
43. Huo J, Le Bas A, Ruza RR, Duyvesteyn HME, Mikolajek H, Malinauskas T, et al. Neutralizing nanobodies bind SARS-CoV-2 spike RBD and block interaction with ACE2. *Nat Struct Mol Biol*. 2020;27(9):846–54.
44. Vaneycken I, D’huyvetter M, Hernot S, De Vos J, Xavier C, Devoogdt N, et al. Immuno-imaging using nanobodies. *Curr Opin Biotechnol* [Internet]. 2011 Dec;22(6):877–81. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0958166911006215>
45. Peyvandi F, Scully M, Kremer Hovinga JA, Knöbl P, Cataland S, De Beuf K, et al. Caplacizumab reduces the frequency of major thromboembolic events, exacerbations and

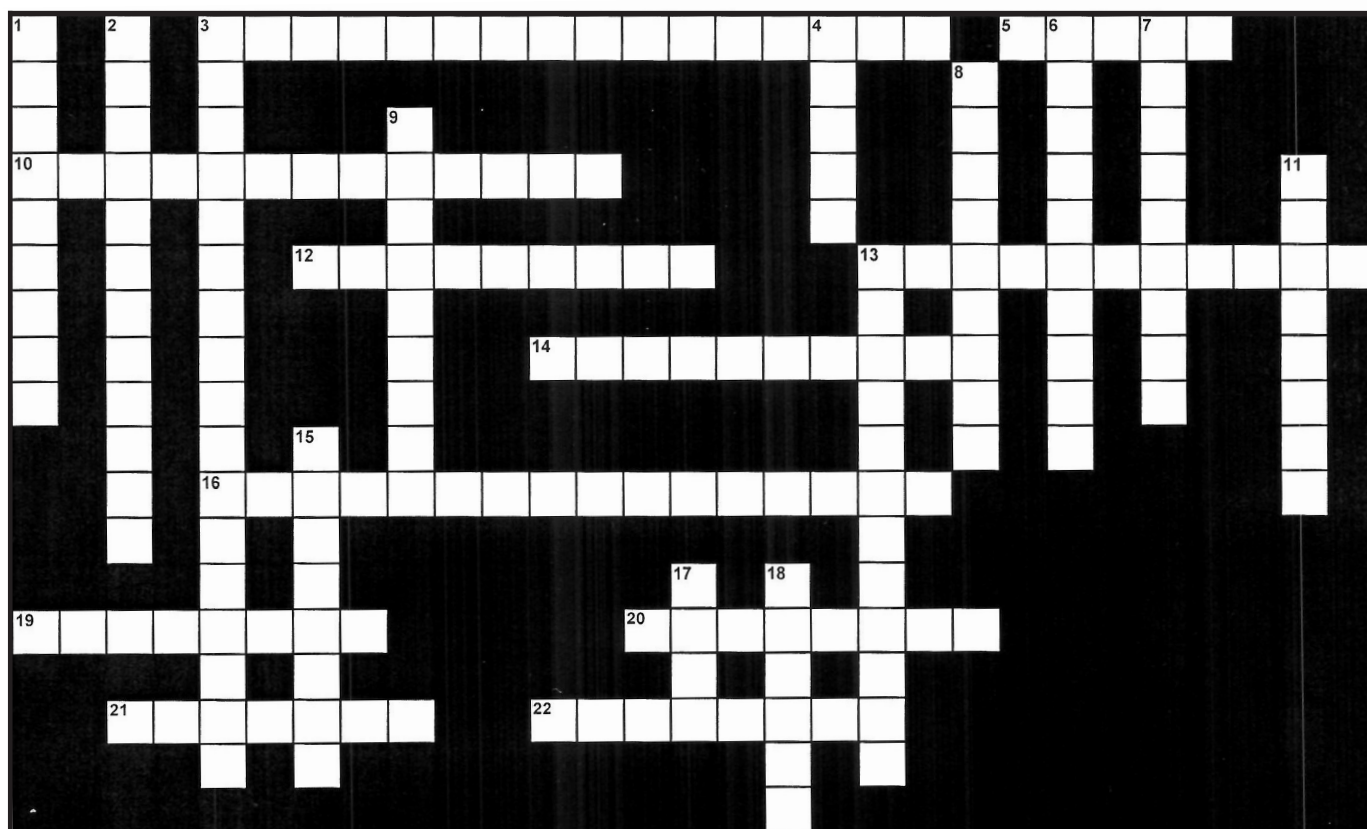
- death in patients with acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. *J Thromb Haemost* [Internet]. 2017 Jul 5;15(7):1448–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jth.13716>
46. Detalle L, Stohr T, Palomo C, Piedra PA, Gilbert BE, Mas V, et al. Generation and Characterization of ALX-0171, a Potent Novel Therapeutic Nanobody for the Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection. *Antimicrob Agents Chemother* [Internet]. 2016 Jan;60(1):6–13. Available from: <https://aac.asm.org/content/60/1/6>
 47. Li H, Wang S, He X, Li N, Yu F, Hu Y, et al. A novel nanobody specific for respiratory surfactant protein A has potential for lung targeting. *Int J Nanomedicine* [Internet]. 2015 Apr;2857. Available from: <http://www.dovepress.com/a-novel-nanobody-specific-for-respiratory-surfactant-protein-a-has-pot-peer-reviewed-article-IJN>
 48. Strauss M, Schotte L, Thys B, Filman DJ, Hogle JM. Five of Five VHHs Neutralizing Poliovirus Bind the Receptor-Binding Site. Dermody TS, editor. *J Virol* [Internet]. 2016 Apr;90(7):3496–505. Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.03017-15>
 49. Liu JL, Shriver-Lake LC, Anderson GP, Zabetakis D, Goldman ER. Selection, characterization, and thermal stabilization of llama single domain antibodies towards Ebola virus glycoprotein. *Microb Cell Fact* [Internet]. 2017 Dec 12;16(1):223. Available from: <https://microbialcellfactories.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12934-017-0837-z>
 50. Liu JL, Shriver-Lake LC, Zabetakis D, Anderson GP, Goldman ER. Selection and characterization of protective anti-chikungunya virus single domain antibodies. *Mol Immunol* [Internet]. 2019 Jan;105:190–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589018306710>
 51. Zhao G, He L, Sun S, Qiu H, Tai W, Chen J, et al. A Novel Nanobody Targeting Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus (MERS-CoV) Receptor-Binding Domain Has Potent Cross-Neutralizing Activity and Protective Efficacy against MERS-CoV. Gallagher T, editor. *J Virol* [Internet]. 2018 Sep 15;92(18). Available from: <https://journals.asm.org/doi/10.1128/JVI.00837-18>
 52. Stalin Raj V, Okba NMA, Gutierrez-Alvarez J, Drabek D, van Dieren B, Widagdo W, et al. Chimeric camel/human heavy-chain antibodies protect against MERS-CoV infection. *Sci Adv* [Internet]. 2018 Aug 8;4(8):eaas9667. Available from: <https://advances.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/sciadv.aas9667>
 53. Gai J, Ma L, Li G, Zhu M, Qiao P, Li X, et al. A potent neutralizing nanobody against SARS-CoV-2 with inhaled delivery potential. *MedComm* [Internet]. 2021 Mar 4;2(1):101–13. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/mco2.60>
 54. Wrapp D, De Vlieger D, Corbett KS, Torres GM, Wang N, Van Breedam W, et al. Structural Basis for Potent Neutralization of Betacoronaviruses by Single-Domain Camelid Antibodies. *Cell* [Internet]. 2020 May;181(5):1004–1015.e15. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420304943>
 55. Chi X, Liu X, Wang C, Zhang X, Li X, Hou J, et al. Humanized single domain antibodies neutralize SARS-CoV-2 by targeting the spike receptor binding domain. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 10;11(1):4528. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-020-18387-8>
 56. Hanke L, Vidakovics Perez L, Sheward DJ, Das H, Schulte T, Moliner-Morro A, et al. An alpaca nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by blocking receptor interaction. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Dec 4;11(1):4420. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41467-020-18174-5>
 57. Esparza TJ, Martin NP, Anderson GP, Goldman ER, Brody DL. High affinity nanobodies block SARS-CoV-2 spike receptor binding domain interaction with human angiotensin converting enzyme. *Sci Rep* [Internet]. 2020 Dec 22;10(1):22370. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41598-020-79036-0>
 58. Koenig P-A, Das H, Liu H, Kümmerer BM, Gohr FN, Jenster L-M, et al. Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape. *Science* (80-) [Internet]. 2021 Feb 12;371(6530). Available from: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.abe6230>
 59. Tai W, Zhang X, He Y, Jiang S, Du L. Identification of SARS-CoV RBD-targeting monoclonal antibodies with cross-reactive or neutralizing activity against SARS-CoV-2. 2020;(January).
 60. Pinto D, Park Y-J, Beltramello M, Walls AC, Tortorici MA, Bianchi S, et al. Cross-neutralization of SARS-CoV-2 by a human monoclonal SARS-CoV antibody. *Nature* [Internet]. 2020 Jul 9;583(7815):290–5. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2349-y>

61. Shi R, Shan C, Duan X, Chen Z, Liu P, Song J, et al. A human neutralizing antibody targets the receptor-binding site of SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2020 Aug 26;584(7819):120–4. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-020-2381-y>
62. Cao Y, Su B, Guo X, Sun W, Deng Y, Bao L, et al. Potent Neutralizing Antibodies against SARS-CoV-2 Identified by High-Throughput Single-Cell Sequencing of Convalescent Patients' B Cells. *Cell* [Internet]. 2020 Jul;182(1):73–84.e16. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0092867420306206>
63. Wu Y, Wang F, Shen C, Peng W, Li D, Zhao C, et al. A noncompeting pair of human neutralizing antibodies block COVID-19 virus binding to its receptor ACE2. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Jun 12;368(6496):1274–8. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abc2241>
64. Zeng X, Li L, Lin J, Li X, Liu B, Kong Y, et al. Isolation of a human monoclonal antibody specific for the receptor binding domain of SARS-CoV-2 using a competitive phage biopanning strategy. *Antib Ther* [Internet]. 2020 Apr 30;3(2):95–100. Available from: <https://academic.oup.com/abt/article/3/2/95/5827124>
65. Wu Y, Li C, Xia S, Tian X, Kong Y, Wang Z, et al. Identification of Human Single-Domain Antibodies against SARS-CoV-2. *Cell Host Microbe* [Internet]. 2020 Jun;27(6):891–898.e5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S193131282030250X>
66. Xiang Y, Nambulli S, Xiao Z, Liu H, Sang Z, Duprex WP, et al. Versatile and multivalent nanobodies efficiently neutralize SARS-CoV-2. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Nov 5;eabe4747. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe4747>
67. Schoof M, Faust B, Saunders RA, Sangwan S, Rezelj V, Hoppe N, et al. An ultrapotent synthetic nanobody neutralizes SARS-CoV-2 by stabilizing inactive Spike. *Science* (80-) [Internet]. 2020 Nov 5;eabe3255. Available from: <https://www.sciencemag.org/lookup/doi/10.1126/science.abe3255>
68. Xu J, Xu K, Jung S, Conte A, Lieberman J, Muecksch F, et al. Nanobodies from camelid mice and llamas neutralize SARS-CoV-2 variants. *Nature* [Internet]. 2021 Jul 8;595(7866):278–82. Available from: <http://www.nature.com/articles/s41586-021-03676-z>
69. Pymm P, Adair A, Chan L-J, Cooney JP, Mordant FL, Allison CC, et al. Nanobody cocktails potently neutralize SARS-CoV-2 D614G N501Y variant and protect mice. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2021 May 11;118(19). Available from: <https://pnas.org/doi/full/10.1073/pnas.2101918118>

CRUCIBIOQ®

CICLO DE LA UREA

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



HORIZONTALES

- 3** En la mitocondria por la acción de esta enzima, el oxalacetato capta un grupo amino proveniente del glutamato para sintetizar al aspartato, el que sale al citosol y en presencia de un intermediario citrullil AMP da lugar al argininosuccinato.
- 5** Este ácido es el producto final del metabolismo de las purinas en los primates, aves y otros animales; en el hombre la excreción promedio es de 0.6 gramos en 24 horas, la subexcreción es responsable de la gota.
- 10** Nombre que reciben las especies marinas que excretan el nitrógeno en forma de amoniaco; después de que el nitrógeno ingerido en la alimentación ha cumplido su función biológica, se elimina como amoniaco que es un producto tóxico, pero debido a que estas especies habitan en un medio acuoso desaparece la toxicidad al diluirse en el agua.
- 12** Su presencia en las proteínas representa el 16% del peso total de las moléculas, así en 100 gramos de proteína hay 6.25 gramos de este elemento químico; además, se encuentra presente en algunas estructuras de carbohidratos y lípidos.

- 13** Nombre genérico que recibe el grupo de animales que excretan el nitrógeno amínico en forma de urea. El amoniaco depositado en las mitocondrias hepáticas mediante una serie de reacciones genera urea.
- 14** Nombre del anhídrido de la creatina que junto con la urea y el ácido úrico se eliminan en la orina como productos de detoxificación del nitrógeno.
- 16** Es el primer producto intermedio en la vía de síntesis de la urea, se genera en la mitocondria a partir de HCO_3^- y NH_4^+ con un gasto de 2 ATP; la enzima que lo sintetiza (EC 6.3.4.16) representa aproximadamente el 20% de las proteínas de la matriz.
- 19** Este aminoácido está considerado como semi-esencial dado que se puede sintetizar en el ciclo de la urea a partir de la hidrólisis del argininosuccinato; en las etapas críticas del desarrollo su producción es insuficiente, por lo que es indispensable consumirlo.
- 20** La _____ transcarbomoiilasa es la enzima en la que el carbomoiil fosfato cede su grupo carbomoiil al metabolito que proviene del citosol, para que se sintetice la citrulina dentro de la mitocondria.
- 21** Compartimiento celular donde se llevan a cabo tres de las cinco reacciones del ciclo de la urea: la conversión de la citrulina en el intermediario citrullil-AMP, la reacción de este intermediario con aspartato para dar lugar a argininosuccinato y finalmente la producción de arginina y como producto secundario el fumarato.
- 22** Molécula que es un metabolito del ciclo de los ácidos tricarbóxicos, es liberada en el ciclo de la urea, cuando a partir del sustrato específico y por la acción de la argininosuccinasa se produce arginina.
- 3** Metabolito intermedio del ciclo de la urea, se forma por la unión de la citrulina -que sale de la mitocondria al citosol- con el grupo amino proveniente del aspartato y con la energía otorgada por una molécula de ATP.
- 4** El grupo _____ que se obtiene por la desaminación y la transaminación de los aminoácidos en el citosol, se transfiere al α -cetoglutarato para dar lugar al glutamato y de esa manera penetra a la mitocondria.
- 6** Las enzimas nitrito y nitrato _____ son las encargadas de oxidar a los sustratos correspondientes para sintetizar amoniaco, que en las plantas darán lugar a aminoácidos y posteriormente a proteínas.
- 7** Junto con la arginina y la ornitina promueven la formación de la urea.
- 8** La glutamina _____ es la enzima que, mediante el gasto de un ATP, fija NH_4^+ al ácido glutámico en los tejidos y posteriormente, la molécula sintetizada se desplaza por vía sanguínea hacia el hígado, en la mitocondria libera al NH_4^+ que va a formar parte de la urea.
- 9** El α -cetoglutarato por una reacción reductora es aminado y genera glutamato, en tejido cerebral se produce la _____ -molécula no tóxica- por la incorporación de NH_4^+ , dicha molécula es transportada al hígado donde se producen los desechos nitrogenados.
- 11** El acúmulo de esta molécula en el humano es altamente tóxico, ya que daña al sistema nervioso central; se genera por el catabolismo de los aminoácidos, en el hígado, la carbomoiil fosfato sintetasa lo fija y al reaccionar con la ornitina inicia el ciclo de la urea.
- 13** Así se designan a los animales como las aves y los reptiles, debido a su forma de excretar el nitrógeno como ácido úrico, derivado de las bases purínicas.
- 15** Es la enzima que hidroliza a la arginina y da lugar a la urea y la ornitina.
- 17** Su fórmula es $\text{H}_2\text{N-CO-NH}_2$ y es producto de degradación de los aminoácidos, no tiene carácter básico debido a que los pares de electrones libres de los átomos de nitrógeno están deslocalizados en la molécula. Se produce en el hígado, se moviliza por la vía sanguínea y se elimina por la orina.
- 18** Órgano que participa principalmente en el metabolismo de los aminoácidos debido a que convierte la mayor parte de los esqueletos de carbono en intermediarios del ciclo de los ácidos tricarbóxicos, además de otros metabolitos, en él se sintetiza la urea que es el producto de excreción nitrogenada.

VERTICALES

- 1** Es un aminoácido dicarbóxico que en el citosol contribuye con $-\text{NH}_2^+$ para la síntesis de argininosuccinato; además de que por una reacción de transaminación permite que se sintetice oxalacetato en el ciclo de los ácidos tricarbóxicos.
- 2** La ruta metabólica para la producción de la urea en el hígado de los mamíferos se realiza una parte en la matriz _____ y la otra en el citosol.

HOMENAJE A LOS 45 AÑOS DEL DR. JORGE CERBÓN SOLÓRZANO EN EL DEPARTAMENTO DE BIOQUÍMICA

Texto modificado del discurso pronunciado el viernes 9 de julio de 2010 para la ceremonia de homenaje al Dr. Cerbón por sus 45 años en el Departamento de Bioquímica del CINVESTAV

A pesar de mi interés en la Bioquímica, mi primer contacto en el CINVESTAV fue con el Dr. Saúl Villa Treviño en su laboratorio del Departamento de Biología Celular, estancia de un mes que pude realizar gracias al excelente programa de cursos de provincia que en aquellos tiempos el CINVESTAV mantenía con orgullo a pesar de costos y problemas presupuestales.

Como parte de las actividades en el Departamento de Biología Celular del CINVESTAV asistimos al seminario de un estudiante. Él estaba muy nervioso y decía que el tema que trabajaba haría que asistieran varios investigadores de otros departamentos que eran muy duros!

Un minuto antes de iniciar entró al auditorio un profesor alto, moreno, quien con un gesto adusto y severo retiró sus lentes oscuros; con certeza y seguridad se dirigió hacia un lugar vacío casi sin mover la cabeza. Avanzando firmemente sin voltear a ver a nadie, con varias hojas de papel en la mano. Una vez sentado saludó al Dr. Saúl Villa con un breve gesto, pensé que seguramente era su mejor muestra de entusiasmo. El profesor se concentró en el seminario y de vez en vez veía sus documentos, mientras el estudiante evidentemente nervioso moría de miedo, generando más errores de los que seguramente hubiera cometido sin el terror que se adivinaba en su rostro; todo lo cual hasta ese momento, para mí era inexplicable.

A la décima diapositiva se escuchó un estruendo que paralizó al estudiante y a una parte del auditorio, el profesor recién llegado le indicaba algunos errores y le pedía una explicación a lo que decía, con una voz intensa, impositiva y contundente. En ese momento entendí el terror y la parálisis. Sin embargo no había visto nada, las siguientes intervenciones fueron creciendo en dureza, los comentarios se llenaban de datos, de referencias y de recomendaciones. Al final todos los estudiantes quedamos espantados y sentíamos pena por lo que consideramos una carnicería, aunque reconocíamos y aplaudíamos la absoluta voluntad del estudiante de mantenerse en el salón y no salir corriendo.

Asombrosamente, para mí, el director de tesis se acercó y le indicó al estudiante que tomará nota de lo que había indicado y comentado el Dr. Jorge Cerbón Solórzano y los demás profesores; que debería de aprender de esas experiencias y que estaba seguro que en un futuro agradecería el verse sometido a semejante presión académica. Ya en el laboratorio el Dr. Villa Treviño, Patricia Tálamas y José Luis Rosales nos platicaron en extenso sobre quién era el Dr. Jorge Cerbón, ya en esas fechas se le había otorgado el Premio Nacional de Ciencias Físico- Matemáticas y Naturales (1977), máximo reconocimiento del Gobierno de la República Mexicana a las ciencias y las artes de nuestro país. Además de múltiples reconocimientos en el Instituto Politécnico Nacional como la preseña Miguel Othón de Mendizábal, "Egresado Distinguido" de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas en 1979, el diploma Lázaro Cárdenas en 1981 y dar su nombre a un edificio del CECYT número 6 en la Ciudad de México. Sin duda toda una personalidad con los máximos reconocimientos.

A pesar del miedo, también me provocó admiración y en ese momento no imagine trabajar en su laboratorio bajo su dirección; años después mi vida académica y científica en el CINVESTAV se ligaría al Dr. Cerbón como mi director de tesis, mi mentor, mi colega, mi ejemplo y orgullosamente un gran amigo.

Al terminar la carrera de medicina decidí ingresar al Departamento de Bioquímica, mismo que había sido dirigido por el Dr. Cerbón, conocí a Nicolás Villegas con quien compartí cursos fantásticos impartidos por profesores excelentes como la Doctora Marta Susana Fernández y los Doctores Carlos Gómez Lojero, Marcos Rodjking, Alberto Darzon, Carlos Gitler, Mario García Hernández, Boanerges Rubalcava, Edmundo Calva, Alberto Hamabata, Oscar Ramirez y Eduardo Llerenas que forjaron y solidificaron nuestro Departamento, entre otros profesores que han conformado de múltiples maneras nuestra historia.

Es necesario resaltar el curso de lípidos y membranas del Dr. Cerbón; no puedo negar que

teníamos miedo al curso y en efecto al inicio del mismo nos paralizó más de una vez su forma de preguntarnos sobre conocimientos que se suponía deberíamos tener de otros cursos o de la licenciatura. Sin embargo, poco después nos dimos cuenta de su genuino interés en formarnos y de que aprendiéramos, lo que nos permitió entender que no era deportivo el hecho de infundirnos pánico, sino que era simplemente su forma de ser.

Conforme avanzó el curso nos guió cuidadosamente por el difícil mundo de los lípidos, desde sus legendarias gráficas de sistemas binarios y ternarios, hasta los modelos de membrana y su estructura-función en bacterias, levaduras y eritrocitos. La revisión meticulosa de los artículos varias veces llevada al extremo nos obligaba a estudiar y comprender el término aparentemente más insignificante y los métodos supuestamente más simples. Todo lo anterior aderezado de duras críticas a los autores de los artículos, a sus conclusiones y a sus estrategias. El curso de lípidos y membranas que imparte el Dr. Cerbón es un perfecto ejemplo de su amplia y contundente experiencia en la academia y la investigación. Mucho tiempo después traté, junto con el Dr. Alejandro Falcón, de hacer honor a la impartición de ese curso.

El Dr. Cerbón ha trabajado en tres áreas principales: la microbiología en sus aspectos fisiológicos y bioquímicos, la biofísica y la dinámica metabólica de las membranas biológicas, la dinámica de fosfolípidos y de esfingolípidos en la generación de segundos mensajeros durante el ciclo celular, la proliferación y la diferenciación. Ha publicado más de 75 trabajos y graduado a más de 25 maestros y doctores en ciencias; en su laboratorio trabajaron varios posdoctorales, además de su participación en innumerables comités tutoriales y comités de asesores.

Sus trabajos han sido citados durante aproximadamente 30 años, alrededor de dos veces arriba del promedio y cuenta con 58 citas en libros en el periodo de 1961 a 1988. En 1981 publicó en *Trends in Biochemical Sciences* un análisis del estado de la bioquímica en el País en un artículo titulado "Biochemistry in Mexico". Ha participado en conferencias y seminarios internacionales en Estados Unidos, Inglaterra, Canadá, Francia, Venezuela, Argentina, Brasil, por mencionar algunos y por supuesto en todo México. Adicionalmente ha participado como profesor invitado por el Gobierno de San Salvador para establecer la cátedra de microbiología en la Escuela de Medicina y como consultor invitado por Unilever Research Labs. en Inglaterra (1974).

Después de una muy difícil decisión para elegir mi director de tesis de Maestría ingresé al Laboratorio del Dr. Cerbón. Ahí conocí a Carlos Hernández mi compadre de parrandas, a Mercedes Noriega y

a Javier Lozoya, mis compañeros de laboratorio, su eficiente asistente secretarial Martha Montes, la Biol. Tere Olgún como auxiliar de investigación, así como Eduardo y Guadalupe Delgadillo, técnicos de laboratorio. Tuve la fortuna de convivir en el Departamento de Bioquímica con Agustín Guerrero, Marco Tulio Rodríguez, Guadalupe Ortiz, Liora Shoshiani, Arturo Luévanos, Rubén Salcedo, Juan Armendáriz, Edmundo Rodríguez, Jorge Cerbón (hijo), Guillermo Cordero, Ismael Ledezma, Mario de la Peña y por supuesto mi gran amigo Nicolás Villegas, por mencionar solo algunos de muchos estudiantes del Departamento con los que coincidí en el trabajo, los seminarios y pláticas eternas y muy enriquecedoras.

Por supuesto que no pocos compañeros de otros departamentos se asombraron de mi decisión, pensaban que tendría que pedir permiso para respirar y que con cualquier error sería torturado, algunos de ellos me echaron la bendición cuando se enteraron que mi decisión era irreversible. El ingreso al laboratorio no solo me permitió confirmar y aprovechar las excelentes características académico científicas formales del Dr. Cerbón, sino también me di cuenta de su intuición; la oportunidad de las ideas que surgen casi de la nada; su atrevimiento con los experimentos; su tesón casi infinito al seguir una idea hasta sus últimas consecuencias, agotando todas las posibilidades antes de tener que reajustar la hipótesis; su apasionamiento por los datos y su inmediata interpretación abstracta que le permite hacer escenarios y plantear experimentos antes de terminar de entender claramente los que se están analizando. Y claro, lo anterior no es gratis, no hay un solo día de trabajo desde que lo conozco en el que el Dr. Cerbón no se devore varios artículos en una mañana y que no consuma varias cuartillas escribiendo, haciendo cálculos, revisando información, graficando, haciendo tablas o buscando información en los catálogos de enzimas, anticuerpos, activadores, inhibidores o indicadores fluorescentes. Lo anterior explica completamente la trascendencia de su trabajo no solo por los premios ya descritos sino por toda su trayectoria: el Dr. Cerbón inició su carrera científica trabajando como bacteriólogo en la Unidad de Neumología del Instituto Mexicano del Seguro Social estudiando métodos diagnósticos de la tuberculosis y en ese mismo lugar nace su interés por los lípidos, estudiando las características bioquímicas de las membranas y la pared que recubre al microorganismo productor de la tuberculosis.

En 1954 lleva a cabo su primera publicación científica intitulada "Diagnóstico bacteriológico de la tuberculosis. Comparación del cultivo rápido con respecto a la inoculación y el cultivo en medio de Lowenstein-Jensen-Helm" en el volumen 25 y las páginas 113 a

la 127 de la Revista Mexicana de Tuberculosis, en la cual aparece como único autor. Durante su estancia en el Salvador desarrolla un sistema taxonómico muy importante para micobacterias publicado en 1962 en la revista *Journal of General Microbiology*. En 1963 es invitado a una estancia en el National Institute of Arthritis and Metabolic Diseases del NIH, donde realiza los primeros estudios de Resonancia Magnética Nuclear del agua en células, trabajo publicado en la revista *Biochimica Biophysica Acta* en 1964. Ya en el Departamento de Bioquímica y en colaboración con el Dr. Joseph Nathan del Departamento de Química del propio CINVESTAV continua los estudios de Resonancia Magnética Nuclear en membranas lipídicas y organismos vivos publicando un importante artículo titulado "NMR evidence for the hydrofobic interactions of local anesthetics possible relation to their potency" en *Biochimica Biophysica Acta* (1972). Es importante resaltar que este abordaje experimental fue absolutamente novedoso y revolucionario, ya que todos los que empleaban esta técnica aseguraban que no era posible obtener información de células con la resonancia magnética nuclear. Estableció múltiples colaboraciones, proyectos y deliciosos intercambios de ideas por las tardes en su oficina con muchos investigadores del CINVESTAV, no solo del Departamento de Bioquímica, sino también con las Doctoras Isaura Meza, Esther Orozco, Dalila Martínez, los Doctores Carlos Argüello, Walid Kuri, Adolfo Martínez Palomo, Eugenio Frixione, Hugo Aréchiga, Jorge Aceves, Manuel Ortega, Guillermo Carvajal, Julio Muñoz, Pablo Rudomin, Marcelino Cerejido, José Ruiz Herrera, Enrique Hong y ya mencioné a los Dres. Joseph Nathan y Saúl Villa Treviño. También con grandes amigos de la UNAM la Dra. Marietta Tuena, los Doctores Antonio Peña y Armando Gómez Puyou, David Kershenovich y Ruy Pérez Tamayo. Así como sus compañeras de carrera las QBP. Maria Elena Montero y Maru Lagarde, quienes de vez en vez platicaban y colaboraban en algún proyecto. Seguramente olvido a muchas personas que no retuve o no conocí en este tiempo, pido me disculpen por tal error.

Para sorpresa de todos los que no conocían al Dr. Cerbón las torturas por errores o por falta de conocimientos en realidad siempre fueron muestras de apoyo, comprensión, enseñanza, guía y todo esto siempre con un trato respetuoso. La exigencia se reducía al entusiasmo de saborear un nuevo resultado y el trabajo por objetivos y no una vigilancia extrema y horarios extendidos para trabajar en el laboratorio. Las tardes estaban llenas de análisis y comentarios de resultados, contraste con la bibliografía y el planteamiento de nuevos experimentos.

Y no sólo quienes trabajan en el laboratorio del Dr. Cerbón se benefician de su trabajo, conoci-

miento, experiencia y opinión crítica. La mayoría de quienes se acercan a su oficina recibe atención; es capaz de leer artículos, analizar resultados, revisar tesis y pasar horas escuchando hipótesis de temas relacionados con sus áreas de experiencia, incluso lejanos al mismo. El Dr. Cerbón puede pensar sobre un tema durante semanas, encontrar trabajos relacionados y emitir opiniones originales y creativas, lo que hace que su crítica a los trabajos tenga más relevancia. Y ¿Qué decir de su trabajo como revisor para revistas de circulación internacional? También ahí siempre ha hecho un trabajo meticuloso y dedicado.

Ingresó al Departamento de Bioquímica el 1 de julio de 1965 y ha sido un pilar indiscutible, dirigiéndolo por más de 10 años en diferentes períodos, sin faltar, aún ahora, a juntas, seminarios, exámenes, reuniones y toma de decisiones; con gran cariño y lealtad al Departamento al que ha mostrado su fidelidad tanto en las buenas, como en las malas. De igual forma el Dr. Cerbón ha encontrado la forma y el tiempo para generosamente ayudar al desarrollo de la ciencia y la academia del País y su relación con el concierto internacional.

El Dr. Cerbón pertenece al Consejo Consultivo de Ciencias y ha pertenecido y trabajado con varias asociaciones científicas como la Academia Mexicana de Ciencias, la Asociación Mexicana de Microbiología, la American Society for Microbiology, el Biomembranes Group de la Biophysical Society, la American Society of Biochemistry and Molecular Biology, la International Union of Biochemistry, la International Union for Pure and Applied Biophysics, fue Chairman de 1980 a 1983 del Scientific Exchange Committee de la Asociación Panamericana de Sociedades de Bioquímica (PAABS), Organizó el Simposio Internacional de Biomembranas en el X Congreso Internacional de Microbiología (1970), el 1er Curso Latinoamericano sobre Bioquímica de plantas patrocinado por la OEA, y fue Presidente de la Sociedad Mexicana de Bioquímica (1977-1979).

También ha organizado simposios y reuniones regionales y locales picando piedra y con recursos mínimos, solo por el interés de mejorar la academia de una localidad, de una institución o de un grupo que así se lo solicita y lo convence. Todo ello a pesar de estar acostumbrado a recibir cotidianamente donativos de CONACyT y haber obtenido donativos de la Rockefeller Foundation (1959-1961); de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), USA (1963-1965); National Research Council Fellowship, USA (1969); la John Simon Guggenheim Memorial Foundation Fellowship, USA (1972-1973); el National Research Council Fellowship, Canadá (1976) y; la Comisión de las Comunidades Europeas, Francia (1990-1991).

Mi compadre Carlos Hernández Luna y Javier Lozoya, ambos egresados del laboratorio, no me dejaron mentir cuando con la camisa arremangada el Dr. Cerbón nos ayudaba a colocar los letreros en el auditorio en Monterrey o en Torreón, en aquellos cursos que ya no quiero seguir recordando porque me regreso. Durante mi doctorado se afianzó la relación académica con el Dr. Cerbón y me permitió conocer otras facetas de su trabajo, su personalidad y su forma de pensar. Sus convicciones y forma de trabajar con una posición muy clara en contra de los trabajos multi-autor y una idea estricta sobre la distribución de créditos, lo que actualmente lo confronta directamente con los sistemas en vigor que debido a puntos, reglamentos, políticas impuestas por CONACyT y la propia exigencia de los estudiantes de posgrado que ahora tienen otra idiosincrasia, un poco más mercantilista y material que la disciplina filosófica y humanística que antes invadía nuestros ámbitos; todo ello por supuesto en pleno contraste y conflicto con la visión académico-científica del Dr. Cerbón, quien sostiene que la calidad debe de estar por encima de la cantidad y que los tiempos están en contra de la formación.

También en el doctorado tuve la oportunidad de conocer algunos amigos del Dr. Cerbón, entre ellos al Dr. Guillermo Carvajal; en alguna de esas pláticas me enteré que el Dr. Cerbón ingresó a la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas en 1947 donde se graduó de Químico Bacteriólogo en 1951. En 1961 inició sus estudios de doctorado en la propia Escuela Nacional de Ciencias Biológicas donde obtiene en 1963 el doctorado con especialidad de Microbiología, su jurado estuvo constituido por los Doctores Guillermo Massieu, José Ruiz Herrera y Carlos España. Cuando conocí estos detalles tuve la tentación de preguntarle al Dr. Carvajal o al Dr. Ruiz Herrera si alguien del jurado había hecho sufrir por lo menos un poco al Dr. Cerbón, pero me contuve para no seguir tentando a mi suerte.

Las agradables reuniones no solo se llevaban a cabo en el laboratorio, los congresos eran otra oportunidad excelente de conocer amigos del Dr. Cerbón y tener largas pláticas sobre múltiples temas. Es imposible olvidar las visitas a su casa en Tecolutla Veracruz y Tres Marías Morelos que enmarcaban con la belleza del lugar el trabajo de la escritura de algún trabajo, después a practicar el tiro con arco, compartir una copa de vino y por supuesto una buena plática. Ahí conocí las legendarias anécdotas de su estancia en el Departamento de Fisiología de la Escuela de Medicina de la UNAM (1955-1957), en la Unidad de Patología donde realizó una productiva colaboración con el Dr. Ruy Pérez Tamayo (1957-1959) y su salida de El Salvador después de sobrevivir con toda su familia a tres golpes de

estado. Inevitablemente terminábamos el día invariablemente con una jugada de dominó.

El Dr. Cerbón también me permitió el lujo de conocer a su familia, sus hijos Martha, Jorge, José y Héctor, y por supuesto su amada esposa la Sra. Victoria Ambríz, todos ellos para mí como parte de mi familia y con quienes he compartido momentos difíciles y momentos felices. Gracias a esta convivencia supe que el Dr. Jorge Cerbón Solórzano nació en la Ciudad de México el 20 de marzo de 1930 y que se declara como Veracruzano de corazón. Ya como profesor del Departamento de Bioquímica tuve la oportunidad de emocionarme con su nombramiento como Investigador Emérito por el Sistema Nacional de Investigadores en 1996 y como Profesor Emérito por el CINVESTAV en 1997, con lo cual, además de la envidia por tener un cajón de estacionamiento frente al Departamento, este reconocimiento nos enorgullece a todos y es más que merecido a uno de los profesores insignia del Departamento de Bioquímica.

En esta etapa completamos publicaciones demostrando la distribución asimétrica de fosfolípidos en la membrana plasmática, su dinámica metabólica y su importancia en la determinación del pH interfacial y del potencial transmembranal, además del papel de los lípidos en la actividad de proteínas de transporte de metabolitos celulares. Recientemente, sus estudios se han enfocado en el papel de los esfingolípidos en la regulación del ciclo celular mediante técnicas de lipidómica, un enfoque de frontera en el estudio de lípidos en el que el Dr. Cerbón es uno de los pioneros en México. Hoy que celebramos 45 años del Dr. Jorge Cerbón Solórzano como Profesor Investigador en el CINVESTAV y en particular en el Departamento de Bioquímica, nos enorgullece decir que a pesar de todos los logros, premios y reconocimientos, él sigue trabajando con el mismo entusiasmo, entrega y dedicación que el primer día, sigue recorriendo los pasillos con papeles en la mano, enseñándonos un nuevo resultado, alguna novedad de la literatura o señalando lo que él considera errores o aciertos, bueno casi siempre errores, en la conducción de la ciencia en el País, en el CINVESTAV o en el Departamento.

Estamos seguros que el Departamento de Bioquímica, el CINVESTAV y el país seguirán contando con usted por mucho tiempo y solo me resta decir una frase, común y trillada, pero que lo engloba todo. -Dr. Cerbón por estos 45 años en nuestro Departamento ¡Gracias!-

Dr. José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica, CINVESTAV-IPN
Editor en Jefe de la Revista de Educación Bioquímica
jcalder@cinvestav.mx

A LA MEMORIA DEL DR. JORGE CERBÓN

El domingo 10 de julio de 2022 amanecimos con la noticia del fallecimiento del Dr. Jorge Cerbón Solórzano. Ese fue un día muy triste para el personal del Departamento de Bioquímica del CINVESTAV, donde laboró por más de 50 años, así como para muchos profesores-investigadores, auxiliares de investigación, técnicos de investigación, y personal administrativo del CINVESTAV. También llegaron condolencias del Instituto Politécnico Nacional, sobre todo de áreas administrativas y de la Escuela de Ciencias Biológicas, *alma mater* de su preparación profesional, de la Sociedad Mexicana de Bioquímica y de muchas personas que sería difícil enumerar.

Ya en el documento que precede al presente mencioné una parte de su amplia trayectoria académica y de investigación a modo de semblanza aderezada de elementos personales. Sin embargo, dada mi cercanía con el Dr. Cerbón, siento la necesidad de recordarlo de una manera más personal, de dejar la información curricular y hablarles del ser humano que tuve la fortuna de conocer.

Cuando fui su estudiante de maestría, era imposible no asociar la llegada del Dr. Cerbón a su oficina con la mezcla del intenso olor a café recién colado, con grandes nubes de humo de tabaco que religiosamente acompañaban el inicio del día de labores, para el segundo café y tal vez en el tercer cigarrillo, el Dr. Cerbón ya se había devorado por lo menos dos artículos de sus revistas científicas favoritas, de las cuales férreamente conservaba su suscripción a pesar de las restricciones presupuestales y los costos elevados.

Al servir la segunda taza de café, llegaba el momento de compartir lo que había leído, siempre acompañado de una crítica fuerte y aguda, a veces no necesariamente objetiva, pero siempre con el propósito de analizar hasta la última idea y concepto, desmenuzando la información como el bisturí de un diestro cirujano que disecciona un tejido con la devoción de encontrar un trozo dañado, un tumor o una mínima alteración, entre todas las células que lo componen. Eran discusiones exhaustivas y no siempre amigables, pero invariablemente enriquecedoras y emocionantes debido a los retos intelectuales que teníamos que eslabonar para poder hacer frente a su pensamiento siempre reflexivo y muy retador.

Qué decir de su obsesión por el análisis de datos: cuando los obteníamos de algún experimento, mas tardábamos en presentárselos que él en abrazarlos con una urgencia casi patológica y los estudiaba minuciosamente, los llevaba por caminos a veces insospechados, los exprimía y contrastaba con



*La Sociedad Mexicana
de Bioquímica*

*Lamenta profundamente el fallecimiento del
Dr. Jorge Cerbón Solórzano*



*Miembro numerario de la SMB, Presidente de la
Sociedad en el bienio 1977-1979 . Excelente
bioquímico estudioso de las membranas
biológicas y un gran amigo.
Nuestro más sentido pesame a familiares y
amigos*

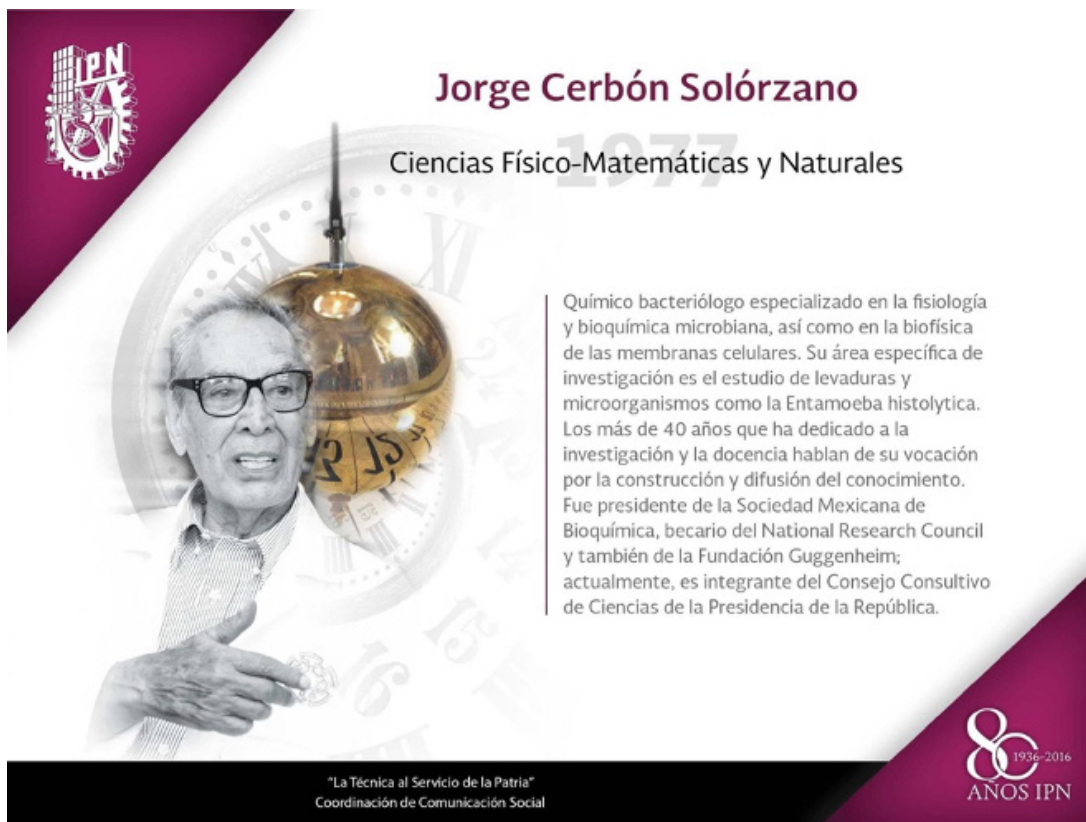
*La Mesa Directiva de la Sociedad Mexicana de
Bioquímica 2021-2023*

Ciudad de México, a 13 de julio del 2022



todos sus conocimientos guardados en gabinetes de memoria inagotables y los relacionaba con experimentos propios, ajenos o descritos en artículos que se habían perdido en la inmensidad de la información que ya en aquellos tiempos nos enajenaba y que ahora nos asfixia. Información que el Dr. Cerbón empezó a entender y que le entusiasmaba y que se dio cuenta cómo podía expandir sus límites a lugares que nunca hubiera pensado, a los cuales poco a poco se trató de adaptar y no sé qué hubiera logrado de haberlo alcanzado con plenitud.

Su disciplina rutinaria en cuanto a su trabajo y lectura de artículos, evaluación de resultados y aspectos científicos-académicos no tenían su paralelo con la organización de su oficina, la cual era siempre un desastre; ¡Claro! Esa era una "desorganización organizada", como él decía, y siempre encontraba lo que quería, no sé cómo lo hacía, pero lo hacía. Encontraba tesis, trabajos, artículos en un desorden monumental. Algún día le dije -¿Doctor, cómo hace para tener entalpía en esta entropía?- Me contestó un poco molesto -con organización mental-, acepté la respuesta, resignado.



Jorge Cerbón Solórzano
Ciencias Físico-Matemáticas y Naturales

Químico bacteriólogo especializado en la fisiología y bioquímica microbiana, así como en la biofísica de las membranas celulares. Su área específica de investigación es el estudio de levaduras y microorganismos como la *Entamoeba histolytica*. Los más de 40 años que ha dedicado a la investigación y la docencia hablan de su vocación por la construcción y difusión del conocimiento. Fue presidente de la Sociedad Mexicana de Bioquímica, becario del National Research Council y también de la Fundación Guggenheim; actualmente, es integrante del Consejo Consultivo de Ciencias de la Presidencia de la República.

"La Técnica al Servicio de la Patria"
Coordinación de Comunicación Social

1936-2016
AÑOS IPN

El Dr. Cerbón era un crítico profesional, pocas veces lo escuché estar de acuerdo con alguien o con algo, seguro esa era su naturaleza y si uno lo sabía aprovechar estaba bien, pero esa forma de ser le acarreó muchas enemistades porque no se detenía al expresar sus opiniones y puntos de vista, mucha veces acertados, aunque, como nos pasa a todos, también a veces equivocados.

Es imposible no recordar sus comentarios, análisis y críticas a trabajos, seminarios, artículos, teorías e hipótesis de los más diversos temas en las reuniones que teníamos en mi oficina del Departamento de Bioquímica del CINVESTAV. Casi todas las tardes el Dr. Cerbón venía a mi oficina para platicar religiosamente, de 30 a 60 minutos. Lo recuerdo como si ahora entrara con una sonrisa un poco forzada en su rostro adusto, aunque después de conocerlo por tantos años para mí esa era una sonrisa franca. Lo recuerdo acomodando sus lentes, diciendo -¡Qué paso don Víctor!-, -¡Hola Doctor! ¿Cómo está? - le preguntaba, a lo que invariablemente me contestaba -¡Estoy, que ya es ganancia!-. Platicábamos ese tiempo y siempre me aumentaba los horizontes con su visión, siempre crítica y retadora, me llevaba artículos, trabajos y con un análisis impecable a las técnicas, hipótesis y conclusiones de los autores.

El Dr. Cerbón fue un severo crítico del sistema, del gobierno, del ámbito nacional académico y científico, del CONACYT, del IPN, de la UNAM, del propio

CINVESTAV, institución que amaba y a la que se entregaba plenamente, pero a la cual nunca dejó de analizar y describir sus defectos endógenos y exógenos, implantados y adquiridos. Siempre sostuvo que el CINVESTAV era una institución para hacer investigación y que toda la maquinaria debería estar alineada a permitir, favorecer y estimular el trabajo de los investigadores; sin embargo, la administración, la auditoría, la tramitología y el doblegar el trabajo de investigación al trabajo administrativo fue ganando terreno inevitablemente. Esta transformación lo exasperaba y juzgaba como error muchas de las medidas que se fueron implantando en las instituciones, tal vez por eso nunca aspiró y nunca se propuso como candidato a la Dirección del CINVESTAV, tal vez tampoco hubiera ganado las elecciones; la verdad no me atreví a profundizar en la razón.

En los últimos años, y después de varias operaciones de rodillas y cadera con sendas prótesis de titanio, lo recuerdo caminado por los pasillos del CINVESTAV y subiendo, con cierta dificultad las escaleras a su oficina, pero aún con esas dificultades avanzaba con un absoluto aire de dignidad, de autosuficiencia y con certeza de estar trabajando para hacer lo mejor posible.

Mucha veces después de criticar todo y de llegar a conclusiones apocalípticas sobre el país, la política, la economía, la ciencia y la educación, me decía -Tenemos que hacer lo mejor, lo que sabemos hacer, y contribuir con ello, para aspirar a algo me-

por-: Me dejaba en las cavilaciones de hibernar en la tristeza y desesperanza y generar un destello de fe, en que el trabajo para lograr un mundo mejor con nuestras herramientas es posible, un despertar del cautiverio hacia una llama con un horizonte al que hay que seguir. Una forma de gritarnos a navegantes a partir de un faro para encontrar un mejor camino. Paradójico viniendo de una persona tan crítica y casi con pesimismo patológico, y que de repente muestra un puerto casi idílico al cual es posible llegar.

Cuando durante la pandemia no pudimos regresar al CINVESTAV, visite al Dr. Cerbón algunas veces y en otras ocasiones hablamos por teléfono, menos de las que yo hubiera querido y que hubiera debido hacer. Siempre me manifestó su intención de seguir investigando, su necesidad de revisar resultados, de pensar en alternativas de experimentos, continuar con el gusto de impartir su legendario curso; de participar en seminarios y congresos, de seguir escribiendo artículos, de evaluar tesis, y dirigir estudiantes a su maestría y a su doctorado. Todo lo que era su vida, su entrega, y su motivo de ser y estar, de vivir; y cómo él decía -Es lo que sé hacer y debo hacer-.

Una de esas veces me comentó que le gustaría estar en su oficina y caminar por los pasillos de su CINVESTAV, pero que extrañaba más las tardes de pláticas en mi oficina, acompañadas de una copa de vino y la presencia de varios colegas y amigos del Departamento de Bioquímica y de otros departamentos. No pude evitar conmovirme hasta las lágrimas y prometerle que pronto lo haríamos nuevamente. Promesa que no podré cumplir.

En otro momento me insistió en que debíamos de proteger al CINVESTAV. Le dije que nuestros colegas investigadores del Departamento de Bioquímica y que muchos investigadores del CINVESTAV estaban alineados con su idea de tratar de hacer lo necesario para fortalecer a la institución, a la investigación, a la academia de posgrado y que tratábamos de seguir influyendo en la dirección correcta para salir adelante. No sé si fui convincente, pero espero, al menos, hacer lo que me toca y con ello, como decía el Dr. Cerbón -Hagamos lo que nos corresponde, si es que ya no podemos hacer otra cosa-.

Dr. Cerbón, estoy seguro de que usted nos dejó una constelación para que siempre nos guíe en aspectos de trabajo, de entrega, de entusiasmo, de decisión, de cómo dirigirnos a un lugar que nos de la satisfacción del deber cumplido, de tener la certeza de que si no pudimos cambiar al mundo, por lo menos lo intentamos.

Dr. Cerbón, su ausencia, sigue siendo ganancia; el haberlo conocido fue para mí una guía en la oscuridad; el haber trabajado con usted, el aprenderle y el ser su alumno, su colega, y, sobre todo, tener el orgullo de haber sido su amigo, me permite decir que aún cuando ya no está con nosotros, seguimos ganando, porque usted siempre vivirá en muchos de nosotros porque nos tocó con su inteligencia, su espíritu crítico, su dedicación y su ejemplo.

Dr. José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica, Cinvestav-IPN
Editor en Jefe de la Revista de Educación Bioquímica
jcalder@cinvestav.mx

17 de septiembre de 2022



/ martes, 12 de julio de 2022
/ Categorías: Boletín de prensa

Falleció Jorge Cerbón Solórzano, estudioso de la estructura y función de las membranas biológicas



Una imagen registrada en 1977 del Presidente de la República haciendo entrega del Premio Nacional de Ciencias y Artes al poeta Octavio Paz, el cineasta Luis Buñuel y al científico Jorge Cerbón Solórzano, investigador del Departamento de Bioquímica del Cinvestav, da cuenta del relevante aporte al conocimiento del distinguido miembro de la comunidad de este Centro.

MI EDITOR EN JEFE

El 25 de julio de 2022, falleció el Dr. Jesús Manuel León Cázares. El Dr. León además de su actividad como investigador del Instituto de Fisiología Celular de la UNAM; de 1981 a 1996 fungió como Secretario Académico y trabajó arduamente en la consolidación de los procedimientos académico-administrativos del propio Instituto.

Fue editor en jefe de la Revista de Educación Bioquímica, mostrando como siempre y en todas sus actividades un perfeccionismo a toda prueba, cuidando hasta el mínimo detalle de su revisión y edición. Estuvo en la transformación de Boletín de Educación Bioquímica a Revista de Educación Bioquímica. Tuve el honor de aprender la organización y el cuidado en los detalles mientras fue Mí Editor en Jefe, donde trabajamos muchas horas igual que todos los editores y donde creo que aprendí algo de su oficio.

El Dr. León devoraba los libros que caían en sus manos, nunca le gustó la lectura digital y siempre conservaba y atesoraba los libros que le gustaban, tenía talleres de lectura, donde motivaba a sus estudiantes a leer, analizar la lectura, leer en voz alta; revisaban textos de todo tipo, siempre con las pacientes y profundas observaciones del Dr. León. Se tomaba el tiempo de seleccionar minuciosamente la lectura de su taller y siempre tenía un sentido para enseñar o resaltar algo.

Era muy didáctico y podía convertir un tema complicado en algo digerible y hasta fácil de entender. Sus clases y conferencias eran tratadas como la tradición indicaba, a pesar de saber sobre las TICs no le gustaba emplearlas y prefería el uso de los materiales tradicionales. Lo recuerdo dando una conferencia donde pasaban imágenes en las diapositivas con letras negras en fondo sepia, leía con todo cuidado y parsimonia el texto que tenía en el atril, entonando su voz fuerte y firme, pero a la vez afable y paternal. Seguía su texto en el papel

con una pequeña lámpara de pluma, haciendo las pausas y los cambios de tono, como si leyera un discurso, todo ello mientras imágenes alusivas al tema pasaban en las diapositivas, cuando él con gestos breves y discretos movimientos de sus manos indicaba que fueran cambiando.

También era muy tradicional en las juntas de la revista, recuerdo su parsimonia y organización mental, leyendo textualmente el orden del día y señalándose a sí mismo como - el que da lectura a la presente o el que les habla- cuando en el orden del día se tenía que leer la lista de asistencia.

Su trato afable, respetuoso y empático le valía la cercanía y la amistad de muchas personas, sus alumnos siempre se acercaban a él y pedían sus opiniones de los más diversos temas.

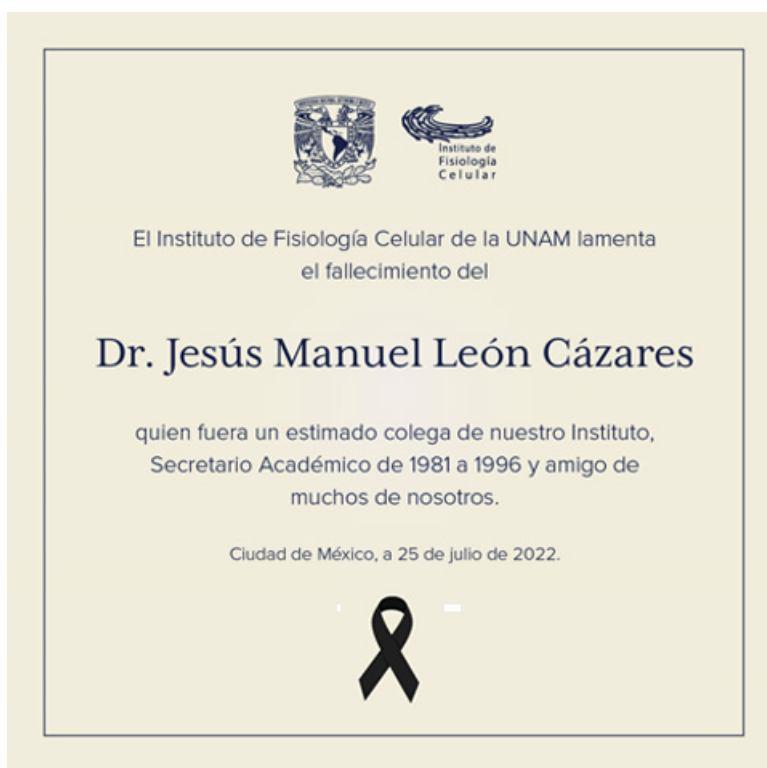
En los últimos años a penas sí tuve algunas noticias del Dr. León, lo vi un par de veces en la Universidad de Querétaro y nos saludamos con mucho gusto, le prometí visitarlo en siguientes ocasiones y nunca lo concreté. El tiempo pasa y de repente se da uno cuenta que no se

hizo aquello que debería de hacerse, me hubiera gustado leer algún texto con el Dr. León y compartirle algunos de los textos que escribí. Alguna vez en su taller de lectura leyeron uno de ellos, nunca supe la crítica que hicieron, espero que fueran generosos con el texto que eligieron.

Estoy seguro que muchas personas como es mi caso recordaremos al Dr. León, sus alumnos, compañeros, editores de la Revista y a quienes haya permitido el placer de su presencia.

Para mí siempre será mi Editor en Jefe. Dr. León, un pensamiento de agradecimiento para Usted.

Dr. José Víctor Calderón Salinas
Departamento de Bioquímica, Cinvestav-IPN
Editor en Jefe de la Revista de Educación Bioquímica
jcalder@cinvestav.mx



EL DÍA DE HOY ES UN REGALO

El día de hoy es un regalo,
es, por ejemplo, como una copa de cristal de Bohemia:
la podemos mirar, tocar, disfrutar;
o la podemos utilizar, llenar, verter, volver a llenar.

Podemos usar las horas, los minutos;
muchos piensan que para hacer algo,
preferentemente algo útil,
¿útil para qué?, ¿para quién?
O la podemos llenar de luz, de vaho, de vida
y lo que hacemos, pensamos, nos esforzamos
puede entonces ser como un vino generoso,
lo libamos, las horas pasan
viendo la copa, saboreando el vino.
Sin nostalgia, sin melancolía.
Es bueno tener en las manos la copa,
dejar resbalar, lentamente, por la garganta el vino.

El día de hoy es un regalo, no algo merecido,
Ni tampoco una fatalidad.
Aún menos es necesario,
más bien fruto del azar.
Y cuando probamos el vino,
Cuando jugamos con la copa,
no deberíamos pensar en otras copas ni en otros vinos
que tuvimos antes o que vendrán después.

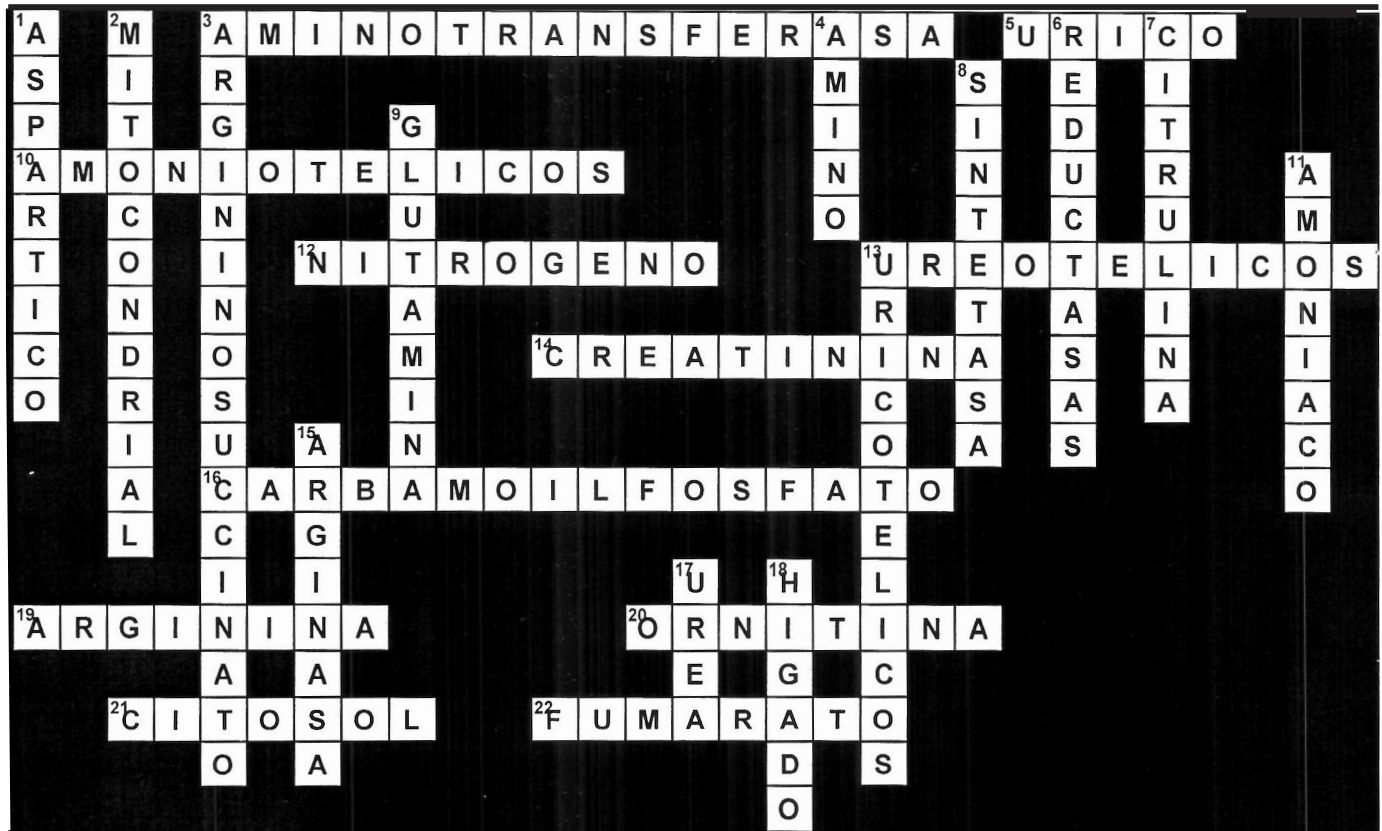
Desde que dejamos de ser niños
ha sido difícil decidirse a olvidar el pasado
o a ignorar el futuro:
entonces no existía el tiempo,
era sólo un instante eterno.

Primavera de 1979
Antonio Velázquez de Arellano
velare@unam.mx

SOLUCIÓN AL CRUCIBIOQ[®]

CICLO DE LA UREA

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 por orden numérico de aparición en el texto al final del trabajo y deben incluirse en el formato "Vancouver".

Autor/es. Título del artículo. Abreviatura internacional de la revista. Año; volumen (número): página inicial-final del artículo de acuerdo con el siguiente ejemplo: Dawes J. Rowley J. Enhancing the customer experience: contributions from information technology, J Business Res. 2005; 36(5):350-7. Los libros deben citarse de la siguiente forma: Libro completo: Autor/es. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Por ejemplo: Bell J. Doing your research project 5th. ed. Maidenhead: Open University Press; 2005. Capítulo de libro: Autor/es del capítulo. Título del capítulo. En: Director/Coordinador/Editor del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: Editorial; año. Página inicial-final del capítulo. Por ejemplo: Franklin AW. Management of the problem. En: Smith SM, editor. The maltreatment of children. Lancaster: MTP; 2002. p. 83-85.

- 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.