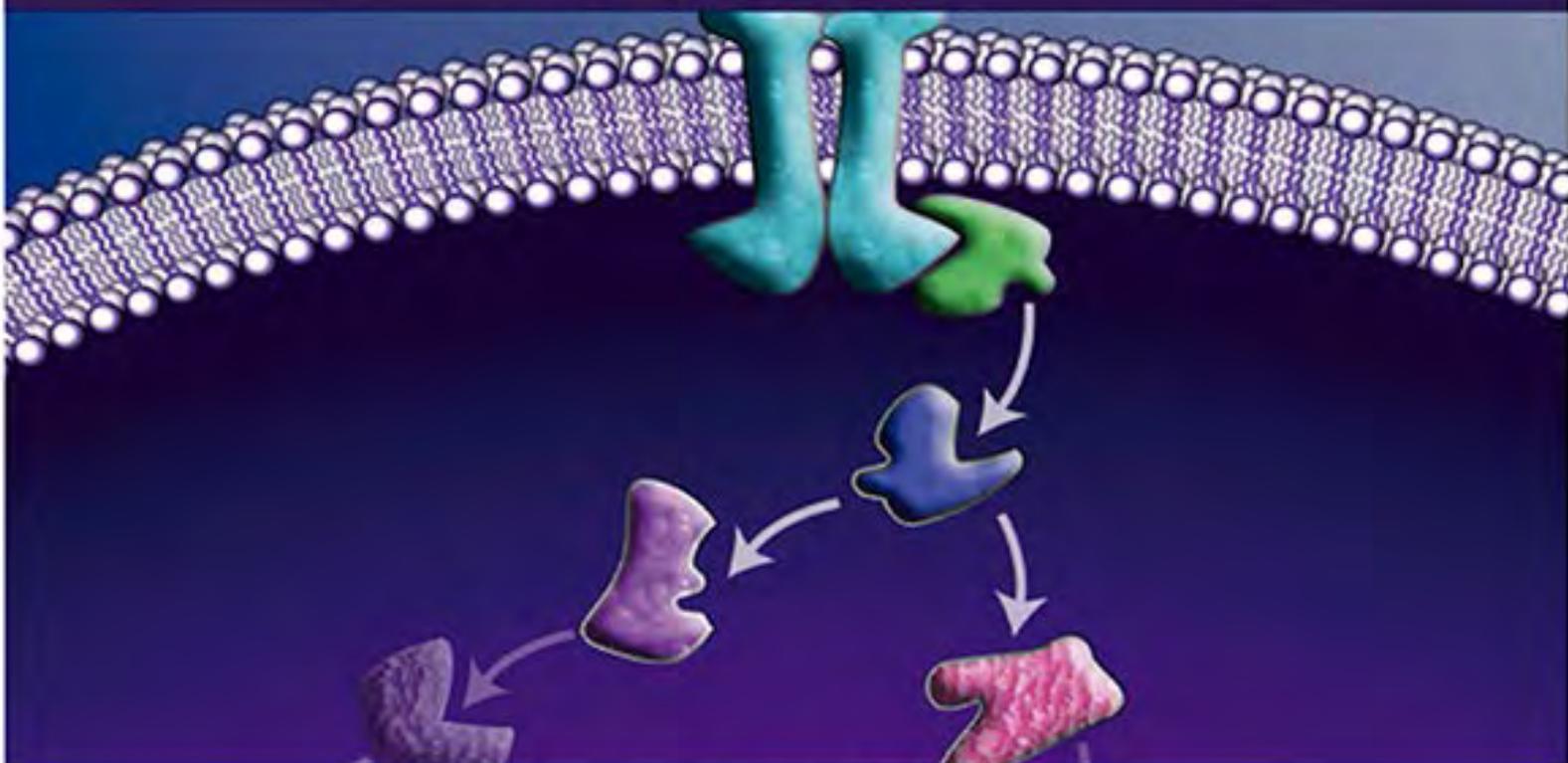




V Congreso
Transducción de Señales
Sociedad Mexicana de Bioquímica, A.C.



PROGRAMA

22 al 25 de Septiembre de 2015
Hotel Fortin Plaza, Oaxaca, Oaxaca



www.smb.org.mx

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

Programa Académico

Martes 22 de septiembre	
12:00 – 18:00	Registro
18:00 – 18:30	Inauguración
18:30 – 19:30	Conferencia Inaugural Rubén Vasconcelos Beltrán Cronista de la Ciudad de Oaxaca “Por qué Patrimonio de la Humanidad el Centro Histórico de la Ciudad de Oaxaca de Juárez”
19:30 – 21:30	Coctel de Bienvenida
Miércoles 23 de septiembre	
Conferencias Plenarias	
9:00 – 10:00	Diane Lidke. Department of Pathology. University of New Mexico. “Biochemistry in motion: Single molecule imaging to quantify protein interactions during signaling”
10:00 – 11:00	Keith A. Lidke. Department of Physics and Astronomy. University of New Mexico. "Imaging Protein Interactions using Super-Resolution and Multi-Color Single Particle Tracking"
11:00 – 11:30	<i>Receso</i>
11:30 – 12:30	Fernando López Casillas. Instituto de Fisiología Celular. UNAM. “La insospechada participación del receptor tipo III del TGF- β , alias Betaglicano, en la angiogénesis embrionaria del pez cebra”
12:30 – 13:30	José Vázquez Prado. Departamento de Farmacología. CINVESTAV, IPN. " RhoGEFs como plataformas de integración de señales angiogénicas”
13:30 – 14:30	Marco Briones Orta. Liver Regeneration and Repair Group. Institute of Hepatology. Honorary Lecturer, Faculty of Life Sciences and Medicine, King’s College " Tale of two proteins: Arkadia and Osteopontin as modulator of tumour metastasis"
14:30 – 16:30	<i>Comida</i>

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

Presentaciones Orales

16:30 – 17:00

“Agonistas de RTKs modulan el estado de fosforilación e internalización del receptor para ácidos grasos GPR120” .

Sócrates Villegas-Comonfort, Yoshinori Takei, Akira Hirasawa, Gozoh Tsujimoto, J. Adolfo García-Sáinz. Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

17:00 – 17:30

“Análisis de la forma activa de AMPK en respuesta a la suplementación con biotina”

Mariana Pliego Caballero, Carolina Álvarez Delgado, Cristina Fernández Mejía. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM e Instituto Nacional de Pediatría.

17:30 – 18:00

“Comportamiento de las MAPKs en distintas etapas de la carcinogénesis renal inducida con nitrilotriacetato de hierro (FeNTA).”

Francisco Antonio Aguilar-Alonso, José Dolores Solano, Ignacio Pacheco-Bernal, Telma Olivia Pariente-Pérez, María Elena Ibarra-Rubio. Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM.

18:00 – 18:30

“Participación de las isoformas de la proteína cinasa Akt en la internalización en células endoteliales de dos cepas de *Staphylococcus aureus* “

Javier Oviedo Boyso, Diana Angélica Martínez Valencia, María Cristina Rodríguez Aguilar, Bibiana Gómez Colin, Víctor Manuel Baizabal Aguirre y Marco Antonio Romero Durán. Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo.

18:30 – 20:30

Sesión de Carteles: Números Nones

Jueves 24 de septiembre

Conferencias Plenarias

9:00 – 10:00

Maria S. Balda. Department of Cell Biology, Institute of Ophthalmology, University College London, London, United Kingdom.

“Signalling at tight junction in endothelial and epithelial cells”

10:00 – 11:00

Karl Matter. Department of Cell Biology, Institute of Ophthalmology, University College London, London, United Kingdom.

“Regulation of Cdc42 signalling during epithelial differentiation and morphogenesis”

11:00 – 11:30 *Receso*

11:30 – 12:30

Yvonne Rosenstein, Maria Elena Bravo-Adame, Monserrat-Alba Sandoval-Hernández, Erika Melchy, Angel Flores-Alcantar, Daniela Vega-Mendoza, Alvaro Torres-Huerta, Roberto Espinosa-Neira. Instituto de Biotecnología, UNAM.

“La sialomucina CD43: una molécula multifuncional”

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

12:30 – 13:30

Gloria Soldevila, Carlos Mier, Nelly Roa, Diana Ordoñez-Rueda, Benjamin Vega, Erica Burgueño, Chander Raman, Francisco Lozano, García-Zepeda E. Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

“Mecanismos moleculares involucrados en el papel de CD5 como regulador del desarrollo de los linfocitos T”

13:30 – 14:30

Paula Licona-Limón, Richard Flavell. Departamento de Biología Celular y del Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

“Mecanismos moleculares en el control de la diferenciación de linfocitos T por el TGF- β ”

14:30 – 16:30 *Comida*

Presentaciones Orales

16:30 – 17:00

“Tecnología de Fluorescencia en el Cercano Infrarrojo (NIR) para la detección y cuantificación de proteínas: Aplicaciones en Western Blot e In Vivo”

Myrthala Monique Verástegui V, QUÍMICA VALANER

17:00 – 17:30

“Las Vías de Notch, Wnt y Shh biomarcadores de resistencia al tratamiento en Leucemia Linfoblástica Aguda”

Laura Cecilia Zárraga Vargas, Chávez Carreño Adriana, Castañeda Corral Gabriela, SantaOlalla Tapia Jesús. Laboratorio de Biología de Celulas Troncales, Facultad de Medicina, UAEM.

17:30 – 18:00

“La cinasa de adhesión focal regula la polimerización de actina durante la capacitación”

Eva Raquel Hernández Rendón, Ana Lilia Roa-Espitia, y Enrique Othón Hernández-González. Departamento de Biología Celular, CINVESTAV, IPN.

18:00 – 18:30

Pendiente

18:30 – 20:30

Sesión de Carteles: Números Pares

Viernes 25 de septiembre

Conferencias Plenarias

9:00 – 10:00

Marcia Hiriart. Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

“El receptor soluble de insulina en el desarrollo y el síndrome metabólico”

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

10:00 – 11:00 Ana María López Colomé. Instituto de Fisiología Celular, UNAM. “Transformación Patológica del Epitelio Pigmentado de la Retina: mecanismos bioquímicos”
11:00 – 11:30 <i>Receso</i>
11:30 – 12:30 Guadalupe Reyes Cruz. Departamento de Biología Celular, CINVESTAV, IPN. “Los endosomas como vehículos de señalización de receptores acoplados a proteínas-G”
12:30 – 13:30 Porfirio Nava Domínguez. CINVESTAV, IPN. “Regulación de la homeostasis intestinal y la barrera epitelial durante procesos inflamatorios intestinales”
13:30 – 14:30 Mario Ernesto Cruz Muñoz. Facultad de Medicina, UAEM. “ Nuevos mecanismos de señalización por las proteínas adaptadoras tipo SAP”
14:30 – 16:30 <i>Comida</i>
<i>Presentaciones Orales</i>
16:30 – 17:00 “Los cofactores transcripcionales Ski y SnoN: Regulación de su estabilidad y expresión por las señales de GPCRs que modulan la dinámica del citoesqueleto de actina y por las señales del TGFβ” Diana G. Ríos-López, Cassandre Caligaris, Genaro Vázquez-Victorio, Angeles C. Tecalco-Cruz, y Marina Macías-Silva. Departamento de Biología Celular y Desarrollo. Instituto de Fisiología Celular, UNAM.
17:00 – 17:30 “Claudinas -6 y -9 regulan la activación de MMP-2 y MMP-9 en células de adenocarcinoma gástrico humano” Ana C. Torres-Martínez, Priscila J. Torres-Granados, Luis F. Montaña-Estrada, Erika P. Rendón-Huerta. Departamento de Biología Celular y Tisular, Facultad de Medicina, UNAM.
17:30 – 18:00 “Estudio de las vesículas extracelulares como mediadores de migración en células cancerosas mamarias MDA-MB-231” Javier Ramírez Ricardo. Departamento de Biología Celular, CINVESTAV, IPN.
18:00 – 18:30 “Mecanismos moleculares de regulación de los RhoGEFs. Efecto dual de la cinasa PKA sobre el Rac-GEF P-Rex1.” Sendi Rafael Adame García, Rodolfo Daniel Cervantes Villagrana, Lydia Chavez Vargas, Guadalupe Reyes Cruz y José Vázquez Prado. Departamento de Biología Celular, CINVESTAV, IPN.

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

18:30 – 19:00 Clausura
21:00 <i>Cena de Clausura</i>

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

CARTELES

EFECTORES

1.	Activación de la cinasa de adhesión focal (pp125FAK) inducida por trombina en células del epitelio pigmentado de la retina (EPR). <i>Eduardo Daniel Aguilar Solis, Irene Lee Rivera, Edith Catalina López Hernández Ana María López Colomé.</i> Instituto de Fisiología Celular, UNAM
2.	Efecto de la trombina sobre la concentración de Ca²⁺ intracelular en células del Epitelio Pigmentado de la Retina. <i>Erik Alejandro Alvarez Arce, Arturo Hernández Cruz, Ana María López Colomé.</i> Instituto de Fisiología Celular, UNAM
3.	El papel de PKC-β en la actividad del canal BK_{Ca} en alteraciones vasculares de rata diabética. <i>Juan Antonio Alvarez Méndez, Ricardo Espinosa Tanguma, Paola Algara Suarez.</i> Facultad de Medicina, UASLP
4.	Identificación del ortólogo de la endonucleasa CAD en el protozooario parásito <i>Giardia duodenalis</i>. <i>Sergio Alonso Durán Pérez, Cecilia Díaz-Gaxiola, Carolina del Carmen Murúa-López, Roberto Rosales-Reyes, Claudia del Rosario León Sicairos, Maribel Jiménez-Edeza, Evangelina Beltrán-López y Héctor Samuel López-Moreno.</i> Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa
5.	La creación de un elemento de respuesta a estrógenos funcional en el promotor del gen antiinflamatorio CC10 humano le confiere sensibilidad completa a la acción de estrógenos. <i>Rubén Gutiérrez-Saga, Teresa Zariñán García, Adriana Acosta-Montes de oca, Edith Cruz Huerta, Juana Enriquez y Alfredo Ulloa- Aguirre.</i> Red de Apoyo a la Investigación, Coordinación de la Investigación Científica, UNAM
6.	Apigenina en la regulación de la expresión de cinasas inflamatorias inducidas por LPS de <i>Porphyromonas gingivalis</i> en la línea celular H9C2. <i>Mónica Arisbet Flores Sánchez, Gloria Gutiérrez Venegas.</i> Laboratorio de Bioquímica de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, UNAM
7.	Activación de la vía MAPK en cardiomiocitos H9C2 estimulados con flagelina y el efecto del flavonoide Luteolina en su regulación. <i>Ricardo González Salguero, Gloria Gutiérrez Venegas.</i> Laboratorio de Bioquímica. División de Estudios de Posgrado e Investigación. Facultad de Odontología, UNAM
8.	Insulina regula la fosforilación de ERK 1/2 inducida por la activación del receptor AT₁ por Angiotensina II a través de la sobreexpresión de beta-arrestina. <i>LR Jiménez-Mena, J Hernández-Aranda y JA Olivares-Reyes.</i> Departamento de Bioquímica, CINVESTAV-IPN
9.	Mecanismos moleculares que controlan la expresión de la ciclina D1 inducida por trombina en el epitelio pigmentado de la retina. <i>Irene Lee Rivera, Alejandro Alvarez Arce, Edith López Hernández, Ana María López Colomé.</i> Instituto de Fisiología Celular, UNAM

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

10.	Las mitocondrias del sincitiotrofoblasto contienen la maquinaria para la transducción de señales. <i>Sofía Olvera-Sánchez, Oscar Flores-Herrera, Mercedes Esparza-Perusquía, Erika Gómez-Chang y Federico Martínez.</i> Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM
11.	La inhibición de la proteína cinasa C modula al sistema insulina/glucosa en <i>Caenorhabditis elegans</i>. <i>Ivonne Sáyago-González, Daniel O Rutiaga-Carmona, Giovanni Saucedo-Morales, Santiago M Ahumada-Solórzano.</i> Unidad de investigación básica y aplicada en microbiología (UMBA), Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro
	ESTRUCTURA
12.	Función, fosforilación y desensibilización de los receptores LPA₁, LPA₂ y LPA₃ para el ácido lisofosfatídico. <i>Alcántara-Hernández Rocío, Hernández-Méndez Aurelio, Campos-Martínez Gisselle, Meizoso-Huesca Aldo y García-Sáinz J. Adolfo.</i> Departamento de Biología Celular y Desarrollo. Instituto de Fisiología Celular, UNAM
13.	Identificación y caracterización funcional de los sitios de fosforilación del receptor adrenérgico $\alpha 1D$. <i>Marco Antonio Alfonzo Méndez, Aurelio Hernández Méndez, Ma. Teresa Romero-Ávila y J. Adolfo García-Sáinz.</i> Departamento de Biología Celular y Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.
14.	R230C como SNP candidato del transportador ABCA1 en el desarrollo de hiperglucemia. <i>Mayra Janet Alvarez Bahena, Kristel Melanie Salgado Balderas, Carmen Garduño Pineda, Maritza Barranco Barreto, José Santos Ángeles Chimal, Jesús Santa Olalla Tapia.</i> Laboratorio de Biología de Células Troncales, Unidad de Diagnóstico y Medicina Molecular, Facultad de Medicina, UAEM
15.	Evaluación in vitro del potencial agonista de analogos de tiazolidin-2,4-diona como posibles agonistas duales ppar - α/γ. <i>Emma Félix Hernández Romano, José Luis Madrigal Angulo, Francisco Javier Alarcón Aguilar, Gerardo Blancas Flores, Juan Gabriel Navarrete Vázquez, Julio Cesar Almanza Pérez.</i> Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa
16.	Actividad y regulación de los receptores LPA1-3. <i>Aldo Meizoso-Huesca, Rocío Alcántara Hernández, Aurelio Hernández-Méndez, Gisselle Campos-Martínez, J. Adolfo García-Sáinz.</i> Instituto de Fisiología Celular, UNAM
17.	Cucurbita ficifolia aumenta la secreción de insulina debido a la liberación de Ca⁺⁺ del retículo endoplásmico. <i>Beatriz Mora Ramiro, María Elizabeth Miranda-Pérez, Clara Ortega-Camarillo, María del Carmen Escobar-Villanueva, Francisco Javier Alarcón-Aguilar.</i> Universidad Autónoma Metropolitana, Iztapalapa
18.	Captura de la acción del AMPc en el espacio: activación de los receptores A2A y A2B por la adenosina en hepatocitos. <i>Raquel Guinzberg Perruquía, María Magdalena Vilchis-Landeros, Antonio Díaz-Cruz, Héctor Riveros Rosas y Enrique Piña Garza.</i> Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

19.	Interacción entre receptores acoplados a proteína G en neuronas estriatales en un modelo murino de la Enfermedad de Parkinson. <i>Ernesto Alberto Rendón-Ochoa, Teresa Hernández-Flores, Omar Hernández-González, María Belén Pérez-Ramírez, Marcela Palomero-Rivero, Rene Drucker-Colin, Elvira Galarraga Palacios, José Bargas Díaz.</i> División de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular, UNAM
20.	Los Receptores α1B-Adrenérgicos se asocian de forma diferencial con las Proteínas Rab durante el proceso de desensibilización Homóloga y Heteróloga. <i>Ma.Teresa Romero-Ávila, Jean A. Castillo-Badillo, Omar B. Sánchez-Reyes, Marco A. Alfonso-Méndez, M., Guadalupe Reyes-Cruz, J. Adolfo García-Sáinz.</i> Instituto de Fisiología Celular, UNAM
21.	Polimorfismos en PPARγ y el desarrollo de dislipidemias. <i>Kristel Melanie Salgado Balderas, Mayra J. Alvarez Bahena, Carmen Garduño Pineda, Maritza Barranco Barreto, Gabriel Guillén Solís, José Santos Ángeles Chimal, Jesús Santa-Olalla Tapia.</i> Laboratorio de Biología de Células Troncales, Facultad de Medicina, UAEM
	OTRA
22.	Efectos No Transcripcionales de la Testosterona en Células Musculares C2C12. <i>Dennys Paola Ferreyra-Picazo, Fernanda Elizabeth Zúñiga-Aragón, Judith Hernández-Aranda y Jesús Alberto Olivares-Reyes.</i> Departamento de Bioquímica, Laboratorio de transducción de señales Cinvestav, IPN
23.	Efecto de la infusión de Amphipterygium adstringens sobre la línea celular HeLa y su análisis fitoquímico. <i>Hernández Reyes Araceli Maribel, Perales Avila Alejandro Josué, Martínez Jiménez Luis Antonio, Torres Corioriles Edgar Iván.</i> Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM
24.	La Trombina promueve la liberación de glutamato en células del epitelio pigmentado de la retina. <i>Edith López, Irene Lee, Ana María López Colomé.</i> Instituto de Fisiología Celular, UNAM
25.	Glicina regula la vía TNF-α/NF-κB en adipocitos. <i>Wendoline Rosiles Alanis, Erika Contreras Nuñez, Gerardo Blancas Flores, Julio Cesar Almanza Pérez, Miguel Cruz López, Rubén Román Ramos, Francisco Javier Alarcón Aguilar.</i> Posgrado en Biología Experimental, DCBS, UAM-Iztapalapa
26.	El ácido palmítico induce resistencia a la insulina por disminución en la expresión de la proteína SERCA en células HUVEC-CS. <i>José Gustavo Vázquez-Jiménez, Judith Hernández-Aranda, Agustín Guerrero-Hernández, Jesús Alberto Olivares-Reyes.</i> Departamento de Bioquímica, Cinvestav-IPN
27.	El receptor sensor de calcio (CaSR) regula la secreción de factores quimiotácticos a través de la GTPasa Rab 27. <i>Cesar Zavala Barrera, José Vázquez Prado² y Guadalupe Reyes Cruz.</i> Departamentos de Biología Celular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados, IPN
28.	Papel de la Activación del Receptor Tipo 2 del Factor Liberador de Corticotropina (CRF2R) en la Regulación de la Sensibilidad a la Insulina en Células Musculares. <i>Fernanda Elizabeth Zúñiga Aragón, Dennys Paola Ferreyra Picazo, Judith Hernández-Aranda y Jesús Alberto Olivares Reyes.</i> Departamento de Bioquímica, Cinvestav, IPN

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

	PROTEINAS G
29.	Generación de mutantes dominantes negativas de la GTPasa Gpn3. <i>Selene Acosta Morales, Mónica R. Calera y Roberto Sánchez Olea.</i> Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí
30.	Participación de las Rho-GTPasas en la migración de las células GH3 sobre C I/III. <i>Dulce Guadalupe Ávila Rodríguez, Alma Ortiz Plata, María del Carmen Solano Agama, María Eugenia Mendoza Garrido.</i> Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, CINVESTAV-IPN
31.	Identificación de activadores de la GTPasa RhoJ, potencialmente relevantes en la angiogénesis tumoral. <i>Víctor Manuel Color Aparicio, Sendi Rafael Adame Garcia, R. Daniel Cervantes Villagrana, Alejandro Castillo Kahuil Guadalupe Reyes Cruz y José Vázquez Prado.</i> Departamento de Farmacología, CINVESTAV-IPN
32.	Análisis de moléculas profibrosantes en células estimuladas con extracto de humo de cigarro. <i>Semiramis Stephania García Trejo, Marco Antonio Checa Caratachea, Moisés Eduardo Selman Lama, Annie Pardo Cemo, Francisco Javier Urrea Ramírez, Víctor Manuel Ruiz López.</i> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias "Ismael Cosío Villegas"
33.	Estudio del transporte núcleo-citoplasmático del complejo de GTPasas Gpn1/Gpn3 mediante mutagénesis dirigida y microscopía de fluorescencia. <i>S. Griselda Peña Gómez, Angélica Y. Robledo Rivera, Roberto Sánchez Olea y Mónica R. Calera.</i> Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí
34.	Regulación del receptor FFA1 por los ácidos grasos y la proteína cinasa C. <i>Carla Sosa-Alvarado, Aurelio Hernández-Méndez, M. Teresa Romero-Ávila, Omar B. Sánchez-Reyes, Yoshinori Takei, Akira Hirasawa, Gozoh Tsujimoto y J. Adolfo García-Sáinz.</i> Instituto de Fisiología Celular, UNAM
	TRANSDUCCIÓN
35.	Posible efecto de la hormona del crecimiento en la sobrevivencia a través de la activación de las vías MAPK y PI3K/AKT en linfocitos B. <i>Baltazar-Lara M.R., Luna-Acosta J.L., Carranza M., Arámburo C., Luna M.</i> Departamento de Biología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM
36.	La mutante Gpn3(Q279*), reportada en cáncer, altera el ciclo de transporte núcleo-citoplasmático del complejo Gpn1/Gpn3. <i>Angel Adán Barbosa Camacho, Lucía E. Méndez Hernández, Selene C. Acosta Morales, Roberto Sánchez Olea y Mónica R. Calera.</i> Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí
37.	Efecto del medio condicionado de líneas de cáncer de mama sobre la proliferación y resistencia eléctrica de monocapas de células endoteliales. <i>Alberto José Cabrera Quintero, Minerva Janini Mejía Rangel, Daniela Shveid Gerson, César Guzmán Pérez, Martín Arturo Gallardo Vera, José Luis Ventura Gallegos, Mario Zúñiga Ayala, Daniel Uribe Espinoza, Juan</i>

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

	Pablo Aragón Hernández, Jorge Román Audifred Salomón y Alejandro Zentella Dehesa. Unidad de Bioquímica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
38.	Estudio del flujo de Ca²⁺ en las células neuronales del epitelio olfatorio <i>in vitro</i>. <i>Adriana Cárdenas-Ledesma</i> , Sandra L Santiago-Luna, Gloria Benítez-King, Héctor Solís-Chagoyán, Leonor Mendoza-Vargas. Lab. Neurofarmacología, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz
39.	Estudio del papel de los factores inducibles por hipoxia en autofagia y en la generación de resistencia a drogas en células de cáncer de colon. <i>María Cristina Castañeda Patlán</i> , Abril Saint-Martin y Martha Robles Flores., Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM
40.	Efecto de la transfección de siRNAs contra TCF y LEF en linfocitos T de neonatos y adultos humanos. <i>Andrea Castillo Campos</i> , Ma. Angélica Santana Calderón. Centro de Investigación en Dinámica Celular. Universidad Autónoma del Estado de Morelos
41.	Células derivadas de la médula ósea promueven el crecimiento de tumores y expresan un perfil de RhoGEFs abundante. <i>Rodolfo Daniel Cervantes-Villagrana</i> , Víctor Manuel Color Aparicio, Ricardo Hernández García, Lydia Chávez Vargas, Guadalupe Reyes-Cruz y José Vázquez Prado. Departamento de Farmacología, CINVESTAV-IPN
42.	Análisis de la función reguladora de los linfocitos NK en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG). <i>Daniela Cruz-González</i> , Sebastián Villaseñor-Talavera, Lourdes Baranda-Cándido, Roberto González-Amaro, Diana Gómez-Martín, Adriana E. Monsiváis-Urenda. Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí
43.	Efecto de lipopolisacárido sobre la expresión y secreción del miR-155 en fibroblastos 3T3-L1. <i>Rosa Luz de la Fuente-León</i> , Julio Cesar Almanza-Pérez, Erika Contreras Núñez, Francisco Javier Alarcón Aguilar, Fausto Sánchez-Muñoz. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
44.	Estudio de la fosfolipasa D en los mecanismos de migración inducidos por ácido linoleico en células de cáncer de mama MDA-MB-231. <i>Ricardo Díaz Aragón</i> , Nathalia Serna Márquez, Pedro Cortés Reynosa, José Eduardo Pérez Salazar. Centro de Investigación y Estudios Avanzados, IPN
45.	Generación de Precursores Pancreáticos a partir de queratinocitos humanos. <i>Esquivel Estudillo Joel</i> y Santa-Olalla Tapia Jesús. Unidad de Diagnóstico y Medicina Molecular-Hospital del Niño y el Adolescente Morelense/Facultad de Medicina UAEM
46.	La proteína AMSH regula negativamente la activación de Rac-1 por su interacción con la proteína TCGAP en células de cáncer de mama MDA-MB-231. <i>Luis Daniel Ferrer-Zavala</i> , Tania Yareli Gutiérrez-López, José Vázquez-Prado ² y Guadalupe Reyes-Cruz. Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, IPN
47.	Estudio del papel que juega la ruta de señalización Wnt no canónica y el estrés hipóxico en la producción de vesículas extracelulares como mediadoras de señalización intercelular oncogénica. <i>Osman Franco-Gallardo</i> , Cristina Castañeda-Patlán y Martha Robles Flores. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

48.	La proteína AMSH regula negativamente el efecto quimiotáctico de los receptores acoplados a proteínas-G. <i>Margarita Raquel Valadez-Sánchez,</i> Jorge Carretero-Ortega, Marco Antonio Hernández-Bedolla, Tania Gutiérrez López, José Vázquez-Prado y Guadalupe Reyes-Cruz. Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados, IPN
49.	Anticuerpos específicos para Cd13 (Aminopeptidasa N) inhiben la adhesión de células monocíticas. <i>Claudia Angélica Garay Canales,</i> Ileana Licona-Limón y Enrique Ortega Soto. Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
50.	Hibiscus sabdariffa L. como agonista dual de PPARδ y PPARγ en adipocitos 3T3-L1. <i>Abraham Giacoman Martínez,</i> Julio Cesar Almanza Pérez, Francisco Javier Alarcón Aguilar, Rubén Román Ramos, Alejandro Zamilpa Álvarez, Gabriel Navarrete Vázquez. Posgrado en Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa
51.	Caracterización de MAD2B como corregulador del ERα en líneas celulares de cáncer de mama. <i>Alejandra González Quirino,</i> Miguel Ángel Rivas Torres, Noemi Baranda Avila, Elizabeth Langley McCarron. Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas, UNAM
52.	El receptor sensor de calcio (CaSR) promueve la neddilación de la cinasa IRAK1 a través de un mecanismo dependiente de la proteína UBA3. <i>Tania Yareli Gutiérrez-López,</i> José Vázquez Prado y Guadalupe Reyes-Cruz. Departamento de Biología Celular, CINVESTAV, IPN
53.	Efecto de la IL-12 en la expresión y metilación de genes asociados a citotoxicidad y responsables de la actividad antimicrobiana en células T CD8 efectoras de neonatos y adultos humanos. <i>Darely Yarazeth Gutiérrez Reyna,</i> Oscar Ramírez Pliego, Angélica Santana Calderón. Centro de Investigación en Dinámica Celular, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
54.	Efectos del resveratrol en el estrés oxidante y en la expresión de SERCA2 en cardiomiocitos de rata neonata. <i>Abigail Guzmán-Bárceñas,</i> Gabriela Rodríguez-Rodríguez, Ángel Zarain-Herzberg. Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, UNAM
55.	Efecto antitumoral del ácido nordihidroguaiarético a través de la inducción del estrés oxidante y la modulación de la proteína Nrf2 en un modelo de cáncer de vejiga humano. <i>Jacqueline Hernández-Damián,</i> Pedro Rojas-Morales, Gustavo Ignacio Cervantes, José Pedraza-Chaverri. Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM
56.	Efecto de la deficiencia de nutrientes esenciales sobre el estado energético y el metabolismo intermedio en células HEPG2. <i>Alain de J. Hernández-Vázquez,</i> Elizabeth Moreno-Arriola, Daniel Ortega-Cuellar Ana Salvador-Adriano y Antonio Velázquez Arellano. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
57.	Participación de la esfingosina-1 fosfato en el funcionamiento del complejo Lyn-TRAF-6/TAK-1 del receptor TLR-4 en células cebadas. <i>Alfredo Ibarra-Sánchez,</i> María Teresa Romero-Ávila, Jean A. Castillo-Badillo, J. Ruth Ángeles-Bracamontes, Adolfo García-Sáinz y Claudia González-Espinosa. Departamento de Farmacobiología, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados, IPN

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

58.	Las señales coestimulatorias del TLR5 inducen la fosforilación de IKK y cJun favoreciendo la producción de IFN-γ en linfocitos T CD4⁺ neonatales. <i>Rosario Labastida</i> , Otoniel Rodríguez, Linda Kempis, Angélica Santana. Centro de investigación de Dinámica Celular, Universidad Autónoma del estado de Morelos
59.	El transporte núcleo-citoplasmático de la GTPasa Gpn1 es importante para la localización subcelular de la RNA polimerasa II y RPAP2. <i>Bárbara Lara Chacón</i> , Mayra Martínez Sánchez, Roberto Sánchez Olea y Mónica R. Calera. Instituto de Física, UASLP
60.	Efecto de la claritromicina sobre monocitos/ macrófagos de pacientes con enfermedad arterial coronaria. <i>Laura Sherell Marín-Jáuregui</i> , Carlos David Escobedo-Uribe, Berenice Hernández-Castro, Jorge Carrillo-Calvillo, Adriana E. Monsiváis-Urenda. Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina, UASLP
61.	Participación de IRS-1 e IRS-2 en la proliferación y migración de células de cérvix VPH positivas. <i>Anabel Martínez Baez</i> , David Martínez Pastor, Guadalupe Ayala Aguilar, Julieta Ivone Castro Romero. Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Mor.
62.	Caracterización del proceso de arresto y muerte celular en mitosis inducido por curcumina en un modelo de Leucemia Mieloide Crónica. <i>Martínez Castillo M.</i> , Méndez García L.A., Córdova E.J., Bonilla Moreno R., Villegas Sepúlveda N. Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
63.	Efectores moleculares inducidos por el extracto acuotánico de la planta metatera durante el proceso de cicatrización en el modelo <i>in vivo</i>. <i>Adriana Martínez Cuazitl</i> , María del Consuelo Gómez García, Virginia Sánchez Monroy, Marlon Rojas López, Raúl Jacobo Delgado Macuil, Mario García Solís, David Guillermo Pérez Ishiwara. Laboratorio de Biomedicina Molecular, ENMyH, IPN
64.	Regulación de la distribución subcelular de la GTPasa Gpn1 en células de mamífero. <i>Mayra Martínez Sánchez</i> , Mónica R. Calera y Roberto Sánchez Olea. Instituto de Física, UASLP
65.	Análisis de la activación de la GTPasa Rac1 promovida por el receptor sensor de calcio (CaSR) en células de cáncer de mama MDA-MB-231: búsqueda de posibles GEFs para Rac1. <i>Freddy Mazariegos-Monzón</i> , Alejandro Castillo-Kauil, José Vázquez-Prado y Guadalupe Reyes-Cruz. Departamento de Biología Celular y Farmacología, CINVESTAV-IPN
66.	Regulación de la función de la GTPasa Gpn3 por ubiquitinación. <i>Lucía E. Méndez Hernández</i> , Angélica Y. Robledo Rivera, Marina Macías Silva, Mónica R. Calera y Roberto Sánchez Olea. Instituto de Física, UASLP
67.	Efecto de 100 UI/ml de Interleucina 2 sobre la proliferación, ciclo celular y expresión de CDK2 en líneas celulares de cáncer de cerviz. <i>Pedro Fernando Morales De La Cruz</i> , María del Carmen Lagunas Cruz, Arturo Valle Mendiola, Benny Weiss Steider, Isabel Soto Cruz. Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y Cáncer, FES Zaragoza, UNAM
68.	Los factores transcripcionales HLH-30 y MXL-3 coordinan la regulación transcripcional en la deficiencia de Biotina en <i>Caenorhabditis elegans</i>. <i>Elizabeth Moreno-Arriola</i> , Alain de Jesús Hernández-Vázquez, Antonio

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

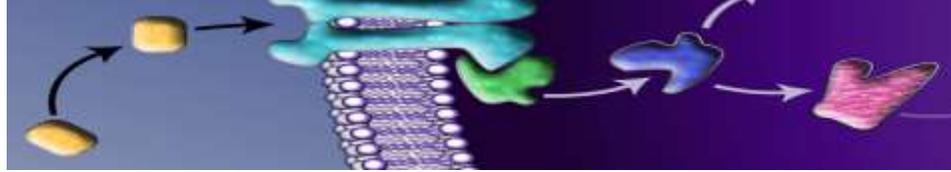
	Velázquez-Arellano y Daniel Ortega-Cuellar. Unidad de Genética de la Nutrición, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM
69.	Caracterización del papel del TGF-β y de la cinasa PKA en la diferenciación y función de linajes linfoides <i>Enrique Olguín-Martínez</i> , Eugenio Contreras-Castillo, Arely Marcelino-Vega, Elizabeth Ortega-Rocha, Jose Luis Ramos-Balderas, Paula Licono-Limón. Departamento de Biología Celular y del Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.
70.	Efecto de diferentes cepas de <i>Leishmania mexicana</i> en la inhibición de la apoptosis de células dendríticas humanas. <i>Oscar Olvera Salas</i> , Arturo Wilkins Rodríguez, Jesús Argueta Donohué, Jorge Rodríguez González, Alma Escalona Montaña, Magdalena Aguirre García, Laila Gutiérrez Kobeh, Facultad de Medicina, UNAM
71.	Activación de HLH-30 por metformina disminuye la acumulación de lípidos a través de la vía autofágica-lisosomal. Fanny Mejía-Martínez, Berenice Franco-Juárez, Elizabeth Moreno-Arriola, Alain de Jesús Hernández-Vázquez, Antonio Velázquez-Arellano y <i>Daniel Ortega-Cuellar</i> . Laboratorio de Nutrición Experimental, Instituto Nacional de Pediatría
72.	Estudio del fenotipo y función de las células natural killer en pacientes con remodelado cardiaco posterior a infarto agudo al miocardio. <i>Alma Celeste Ortega Rodríguez</i> , Carlos David Escobedo Uribe, Berenice Hernández Castro, Jorge Carrillo Calvillo, Roberto González Amaro, Adriana Elizabeth Monsiváis Urenda. Departamento de Inmunología, UASLP
73.	Actividad de la proteína quimérica OmpC-CD154 sobre la vía de NF-κB en líneas celulares de linfoma no Hodgkin. <i>Gerardo Pantoja Escobar</i> , Mario Morales Martínez, Sara Huerta Yopez, Héctor Mayani Viveros, Mario Vega. Laboratorio de Señalización Molecular en Cáncer, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional SigloXXI
74.	Efecto del receptor c-Kit, BCR-ABL y PI3K/AKT en la proliferación e inhibición de la apoptosis en linfoblastos en cultivo. <i>Josefina Reyes Sebastián</i> , María Lilia Domínguez López, Elba Reyes Maldonado, Ruth Angélica Lezama Palacios. ENCB-IPN
75.	Modulación de la activación y diferenciación de linfocitos T CD8 de neonatos humanos por canales iónicos. <i>José Antonio Sánchez Villanueva</i> , Angélica Santana Calderón. Centro de Investigación en Dinámica Celular, Universidad Autónoma del Estado de Morelos
76.	Dinámica de la progresión tumoral: un modelo para estudiar la angiogénesis. <i>Rodrigo Toledo Hernández</i> . Instituto de Ecología, UNAM
77.	La activación de macrófagos RAW 264.7 estimulados con toxina Cry1Ac es mediado por las MAPKs ERK1/2 y p38. <i>Marilu Torres Martínez</i> , Raúl Nava Acosta, Damaris Ilhuicatzí Alvarado y Leticia Moreno Fierros. Laboratorio de Inmunología de Mucosas, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM
78.	Participación de las MAPKs en la activación de macrófagos RAW 264.7 estimulados con la protoxina Cry1Ac. <i>Marilu Torres Martínez</i> , Néstor Infante Rubio, Ana Lilia García Hernández, Raúl Nava Acosta, Damaris Ilhuicatzí Alvarado y Leticia Moreno Fierros. Laboratorio de Inmunología de

V Congreso de la Rama de Transducción de Señales

Oaxaca, Oax, 22-25 septiembre de 2015

Hotel Fortín Plaza de Oaxaca

	Mucosas, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, UNAM
79.	Análisis del estado de fosforilación de akt en la protección por glucocorticoides contra la muerte celular inducida por TNF-α en células de cáncer de mama. <i>Victoria Ávila Zitlal-lin y Machuca RC.</i> Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN
80.	El receptor P2RY2 modula la migración y la EMT en células de carcinoma ovárico por un mecanismo dependiente de la transactivación del receptor del Factor de Crecimiento Epidermal. <i>Francisco G. Vázquez-Cuevas y Angélica S. Martínez-Ramírez.</i> Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, UNAM
81.	El papel de las <i>n</i>-aciletanolamidas en la metilación del adn inducida por el ácido araquidónico en células THP-1. <i>José F. Gonzaga Espíritu, Silvio Zaina, Yolanda Caudillo Alvarado, Dalia Rodríguez, Guillermo Antonio Silva-Martínez, Jorge Molina-Torres y Gertrud Lund.</i> CINVESTAV-IPN, Unidad Irapuato



PORQUE PATRIMONIO DE LA HUMANIDAD EL CENTRO HISTÓRICO DE LA CIUDAD DE OAXACA DE JUÁREZ

Lic. Rubén Vasconcelos Beltrán
Cronista de la ciudad de Oaxaca

El 11 de diciembre de 1987, siendo presidente de la república el Lic. Miguel de la Madrid Hurtado y gobernador del estado el Lic. Heladio Ramírez López, la UNESCO, incluye en la Lista del Patrimonio Mundial al Centro Histórico de la ciudad de Oaxaca de Juárez y a la zona arqueológica de Monte Albán.

Esto ha permitido que Oaxaca sea considerada como un sitio que cualquier persona sea nacional o extranjera debe visitar y conocer, porque son varios los aspectos que la significan, los cuales fueron tomados en cuenta para recibir tal nominación.

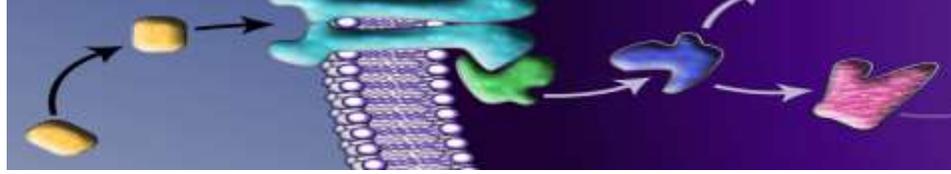
Por ejemplo, la traza urbana es un ejemplo valioso; la ciudad se trazó sobre la ladera del cerro del Taninayaloani, o cerro de la Bella Vista, lo que permite que tenga una pendiente natural que hace que el agua escurra a los terrenos de la parte baja y no se presenten inundaciones o encharcamientos; tiene una inclinación al este que no permite que la luz solar entre en forma directa a las casas habitación lo cual se traduce en una temperatura estable.

La traza se realizó en 1529 y parte de un cuadrángulo central que ahora es la Plaza de la Constitución o Zócalo, trazándose a cordel las calles para los distintos rumbos, de tal forma, que si se le ve desde arriba es como si fuese un tablero de ajedrez; la nomenclatura se sustenta en dos ejes principales, uno, la avenida de La Independencia y el otro, la calle de La Libertad, ahora Crnl. Manuel García Vigil, y a estas calles las abrazan los nombres de los héroes de la Independencia Nacional.

Los hombres de Oaxaca han participado en todas las épocas del proceso histórico nacional; contamos con expresiones del orden prehispánico como la zona arqueológica de Monte Albán; de la época virreinal, Santo Domingo de Guzmán, San Pablo, La Soledad, el Palacio de Gobierno y de la época contemporánea, el teatro Macedonio Alcalá: es imposible no recordar a don Benito Juárez García, al Gral. Porfirio Díaz; Matías y Félix Romero, Ignacio Mariscal, quienes se significaron grandemente en la política nacional.

Aún se conservan costumbres y tradiciones, como las fiestas de los barrios, la Semana Santa, los Días de Muertos, la Noche de Rábanos, la Navidad y nuestra fiesta folclórica máxima "La Guelaguetza" los dos últimos lunes del mes de julio.

La gastronomía está considerada como única dados sus exquisitos olores, sabores y colores, son famosos sus moles: negro, rojo, coloradito, verde, amarillo, chichilo, pipián, estofado y el de olla, por todo ello, por toda esta riqueza es Patrimonio de la Humanidad.

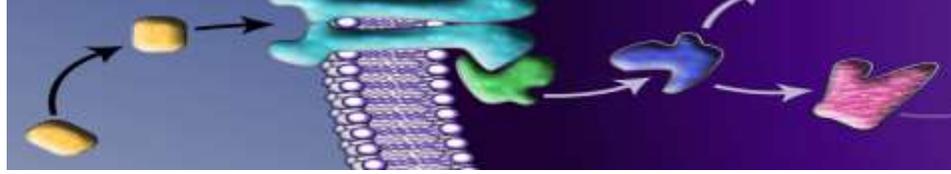


Biochemistry in motion: Single molecule imaging to quantify protein interactions during signaling

Diane S. Lidke
Associate Professor
Department of Pathology
University of New Mexico
dlidke@unm.edu

The epidermal growth factor receptor (EGFR) is a member of the ErbB family of membrane receptor tyrosine kinases that drive cell growth and survival, with roles in normal development and disease pathogenesis. It is generally accepted that ligand binding to these transmembrane proteins leads to conformational changes, receptor homo- and hetero-oligomerization, kinase activation, and the transphosphorylation of multiple cytoplasmic tail tyrosines. A wealth of structural data supports a model of EGFR signal initiation through the formation of back-to-back homodimers. However, ligand-occupancy status, dimer lifetimes and structure of the receptor remain to be defined on living cells.

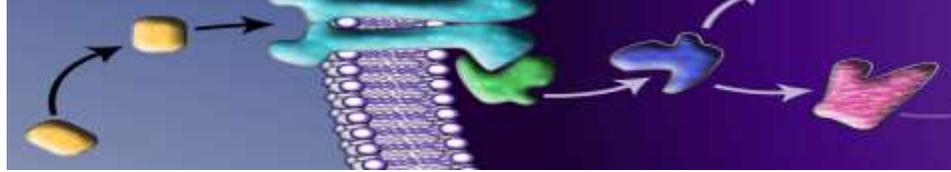
Imaging technologies and biological tools have developed to a point where many fundamental biological questions can now be addressed at the molecular level. In particular, single particle tracking, super-resolution and FRET-FLIM provide information on protein dynamics, distribution and conformation within the plasma membrane. Using these techniques, we have compared the behavior of wild type and oncogenic mutants of EGFR, revealing new insights into the roles of receptor dynamics and structure in the regulation of receptor interactions.



"Imaging Protein Interactions using Super-Resolution and Multi-Color Single Particle Tracking"

Keith A. Lidke
Department of Physics and Astronomy
University of New Mexico

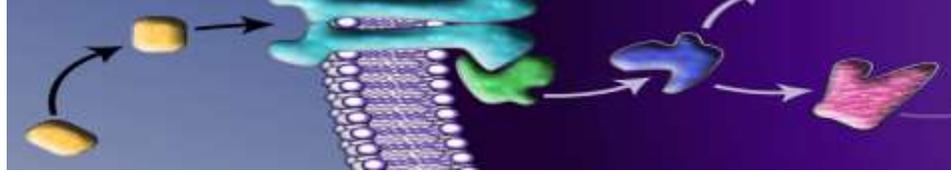
Many cellular signaling processes are initiated by dimerization or oligomerization of membrane proteins. However, since the spatial scale of these interactions is below the diffraction limit of the light microscope, the dynamics of these interactions have been difficult to study on living cells. I will discuss single molecule imaging methods for detecting protein-protein interactions. First, we have developed a novel high-speed hyperspectral microscope (HSM) to perform single particle tracking of up to 8 spectrally distinct species of quantum dots (QDs) at 30 frames per second [1]. The distinct emission spectra of the QDs allows localization with ~ 20 nm precision even when the probes are clustered at spatial scales below the diffraction limit. The optical design and characterization of the instrument will be presented along with the analysis tools developed for multi-color tracking. Second, I will describe the use of one and two-color localization-based super-resolution imaging for detecting small oligomers. I will discuss practical aspects of the data collection process along with data analysis going from raw images to cluster analysis.



La insospechada participación del receptor tipo III del TGF- β , alias Betaglicano, en la angiogénesis embrionaria del pez cebra.

Fernando Lopez-Casillas, Andrés Kamaid, Tonatiuh Molina-Villa, Valentín Mendoza, Cristina Pujades, Ernesto Maldonado, Juan Carlos Ispizua Belmonte
Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México,
04510 México DF, fcasilla@ifc.unam.mx

A pesar de ser considerados co-receptores accesorios del TGF- β , el Betaglicano (BG) y su “prima hermana”, la Endoglina (EG) son indispensables para el desarrollo embrionario murino. Sin embargo, las causas de su letalidad son diferentes. Betaglicano tiene un fenotipo cardiaco, hepático y hematopoyético, y la endoglina afecta la vasculogénesis. Esta diferencia está en concordancia con el dogma prevalente en el campo de que EG tiene una “especialización” de expresión y función en endotelios y vasculatura, mientras que BG se encarga de los demás linajes celulares. No obstante, nuestro trabajo con el BG en pez cebra indica que la situación no es tan simple. La disminución de la expresión del BG en embriones de pez cebra, mediante oligonucleótidos anti-sentido tipo morfolino (“knock-down”), ha revelado un insospechado fenotipo angiogénico para el BG. Dicho fenotipo afecta la migración de los vasos inter-segmentarios que parten de la aorta dorsal. También afecta el brotes angiogénicos de la vena caudal. Estos efectos son rescatados parcialmente mediante la co-expresión del BG de rata. El hecho de que BG tenga funciones angiogénicas el pez cebra y la falta de un genuino ortólogo de la EG en esta especie, sugieren que la dicotomía funcional BG vs EG observada en mamíferos, no es válida en teleósteos.



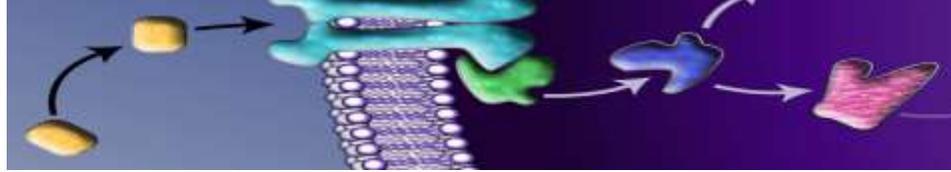
RhoGEFs como plataformas de integración de señales angiogénicas

José Vázquez-Prado

Departamento de Farmacología, CINVESTAV-IPN. México, D.F. jvazquez@cinvestav.mx

El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos requiere de modificaciones espacio-temporales en el citoesqueleto. Las GTPasas de la familia de Rho son switches moleculares que determinan en qué momento y lugar ocurre la polimerización de actina, por lo que su actividad es fundamental para controlar el movimiento y ajustes en la forma que ocurren en una célula endotelial durante una respuesta angiogénica. Los RhoGEFs participan en la transducción de señales angiogénicas como intermediarios en la activación de las GTPasas de la familia de Rho al promover el intercambio de GDP por GTP que lleva a las GTPasas a una conformación de alta afinidad por sus efectores. Nuestro trabajo parte de la hipótesis que postula que los RhoGEFs integran cascadas de señales angiogénicas, vía interacciones moleculares que afectan su localización celular y actividad, de forma tal que estas proteínas multidominio definen la dinámica molecular de encendido y apagado de switches moleculares que se refleja en ajustes celulares requeridos para la formación de un nuevo capilar. Es por ello que hemos estudiado la expresión de RhoGEFs en células endoteliales estimuladas con el factor de crecimiento endotelial (VEGF), en células endoteliales tumorales, así como en células de la médula ósea que contribuyen al desarrollo de tumores. Para caracterizar las acciones de los RhoGEFs endoteliales hemos recurrido a una estrategia de ganancia de función basada en el uso de construcciones constitutivamente activas, de RhoGEFs como los RGS-RhoGEFs y las Intersectinas, obtenidas al expresar el dominio catalítico de estos GEFs, junto con el dominio PH, ambos fusionados a la proteína verde fluorescente y anclados a la membrana mediante una señal de isoprenilación. Estas construcciones activan cascadas de GTPasas de la familia de Rho, modifican la forma celular y favorecen una comunicación parácrina que contribuye al movimiento celular. De forma paralela, hemos enfocado nuestros esfuerzos en la caracterización de los mecanismos de activación de GTPasas de la familia de Rho por parte de receptores acoplados a proteínas G en una respuesta angiogénica. En este terreno, estamos caracterizando los mecanismos de señalización del receptor TEM5/GPR124, un GPCR huerfano que fue identificado por su expresión en endotelio tumoral, así como de los mecanismos de regulación del GEF P-Rex1, el cual es activado por el heterodímero Gbetagamma de las proteínas G heterotriméricas en conjunto con el PIP3. Nuestros estudios revelan que TEM5 favorece la adhesión celular y activación de GTPasas mediante la interacción de diferentes RhoGEFs con la región carboxilo terminal de este GPCR, en tanto que P-Rex1 es regulado por interacción directa con las cinasas mTOR y PKA, en este último caso mediante un mecanismo dual dependiente tanto de la actividad catalítica como de la subunidad reguladora de esta cinasa.

En conjunto, nuestros resultados revelan un alto nivel de complejidad en la composición del repertorio de RhoGEFs endoteliales, destacando su participación en una respuesta angiogénica que favorece una comunicación parácrina. Dada su diversidad estructural, el potencial de mecanismos de regulación de los RhoGEFs es muy amplio, por lo que caracterizar su relevancia en situaciones patológicas, como la angiogénesis tumoral y establecimiento de metástasis, eventualmente podrá dar lugar al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.



Tale of two proteins: Arkadia and Osteopontin as modulators of tumour metastasis

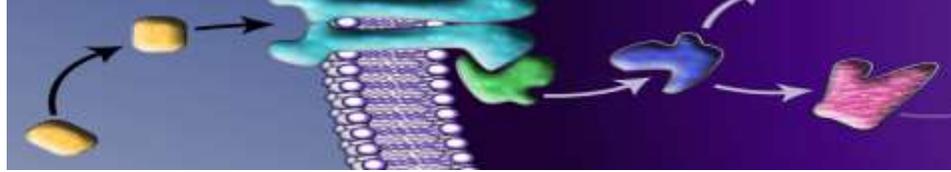
Marco Briones Orta.

Traditionally, primary tumours were seen as the consequence of a mutation or accumulation of mutations that erode the mechanisms controlling normal cell proliferation, such as tumour suppressors and proto-oncogenes. Such mutations were seen as promoting uncontrolled cell growth, survival, and metastasis. In recent years that view of how cancer cells are established and evolve has changed dramatically, with the discovery that the tumour microenvironment plays a pivotal role in carcinogenesis.

Tumour-associated fibroblasts, cells of the immune system, are recruited by tumour cells, and they create a niche surrounding the tumour in which growth factors, hormones, and cytokines are secreted, providing the tumour with all the gears required for it to grow, to evade the immune system, to prime distant sites for colonisation, and finally to migrate and start the growth of secondary tumours. In this complex scenario the TGF- β pathway has long been associated with tumorigenesis, playing a role as tumour suppressor in normal cells, owing to its antiproliferative effect, and promoting cell tumorigenesis in later stages by inducing Epithelial-Mesenchymal Transition (EMT) and metastasis.

In this talk I will describe how Arkadia, an E3 ubiquitin ligase, does not affect the growth of primary tumours but is a critical component of the metastatic effect of TGF- β . In the second part I will describe how specific isoforms of osteopontin, an extracellular matrix protein, appear to regulate tumour growth and EMT. Crucially, both Arkadia and osteopontin affect the pathway by modulating levels of SnoN, a potent corepressor of the Smads proteins and main effectors of TGF- β signalling.

- Briones-Orta MA1, Levy L, Madsen CD, Das D, Erker Y, Sahai E, Hill CS. 2013. Cancer Res. Arkadia regulates tumour metastasis by modulation of the TGF- β pathway. 73(6):1800-10.
- Gupta GP1, Massagué J. 2006. Cancer metastasis: building a framework. Cell. Nov 17;127(4):679-95.
- Hanahan, D.; Weinberg, R. A. 2011. "Hallmarks of Cancer: The Next Generation". Cell 144 (5): 646–674

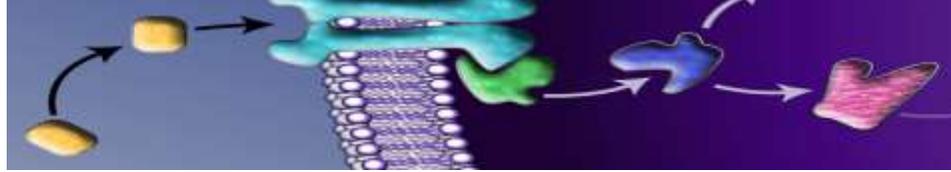
**“Signalling at tight junction in endothelial and epithelial cells”**

Maria S. Balda

Department of Cell Biology, UCL Institute of Ophthalmology, University College London, London, United Kingdom.

Abstract:

Epithelial and endothelial cells form cellular barriers that separate different body compartments. This requires the cells to interact via adhesive complexes, called junctions. These intercellular junctions are crucial for tissue development, maintenance and function. They mediate adhesion and regulate differentiation, cytoskeletal architecture, proliferation, and gene expression. Defects in epithelial and endothelial barriers due to junctional failure occur in many diseases such as diabetes, inflammation, and aging. I will first discuss the signal transduction pathway by which the tight junction protein ZO-1 regulates VE-cadherin-dependent endothelial junctions to orchestrate the spatial actomyosin organization, tuning cell-cell tension, migration, angiogenesis and barrier formation. I will then focus on epithelial cells and our work on the signal transduction pathway by which MarvelD3, a transmembrane component of tight junctions, regulates the MEKK1-c-Jun NH2-terminal kinase (JNK) pathway. Loss of MarvelD3 expression in differentiating Caco-2 cells resulted in increased cell migration and proliferation, whereas reexpression in a metastatic tumor cell line inhibited migration, proliferation, and in vivo tumor formation. MarvelD3 recruits MEKK1 to junctions, leading to down-regulation of JNK phosphorylation and inhibition of JNK-regulated transcriptional mechanisms. Depletion of MarvelD3 during osmotic stress consequently leads to prolonged JNK activation, junction dissociation and cell death. Thus, MarvelD3 regulates tumor formation and cell survival. These are just two examples to illustrate the important role of different tight junction proteins in endothelial and epithelial functions. Further characterization of the role of tight junction proteins will allow to identify key disease conditions where their manipulation could be of therapeutic use.

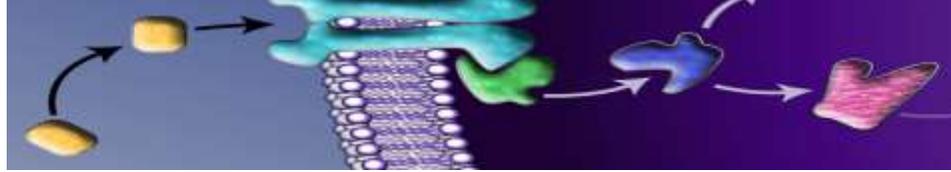


Regulation of Cdc42 signalling during epithelial differentiation and morphogenesis

Karl Matter

Department of Cell Biology, UCL Institute of Ophthalmology, University College London, London, United Kingdom.

All organs of our body depend for their normal development and function on one or several different epithelial cell types, such as the cornea or the retinal pigment epithelium in the eye, or the epithelia that line the lumen of organs such as the intestine or the kidney. Epithelial malfunction and defects in epithelial growth control cause devastating diseases ranging from different types of cancer and chronic inflammatory diseases to retinal degeneration. Epithelial cells come in different shapes, sizes, and structures; however, they all share common features as their surfaces are generally polarised and they interact with each other via different types of cell-cell junctions. Cell surface polarisation and cell-cell adhesion are vital for the normal development of functional epithelial tissues. I will focus on signalling mechanisms that guide epithelial junction formation, polarisation and morphogenesis, and, in particular, mechanisms that make use of the signalling switch Cdc42, an evolutionarily conserved regulator of cell polarisation. Cdc42 is a RhoGTPase that functions in different epithelial signalling mechanisms that require it to be activated and inactivated at the right time and the right place. Activation requires guanine nucleotide exchange factors (GEFs) and inactivation GTPase activating proteins (GAPs). We have performed functional siRNA screens to identify such GEFs and GAPs that are essential for junction formation and differentiation of epithelial model cell lines. Our data indicate that specific GEFs activate a given RhoGTPase at specific subcellular sites to ensure process-specificity and to drive specific cellular processes; whereas GAPs contain active RhoGTPases at specific sites to prevent signal diffusion, loss of signalling specificity, and appropriate termination of Cdc42 signalling to allow correct progression of complex processes such as mitosis.



La sialomucina CD43: una molécula multifuncional

Yvonne Rosenstein, Maria Elena Bravo-Adame, Monserrat-Alba Sandoval-Hernández, Erika Melchy, Angel Flores-Alcantar, Daniela Vega-Mendoza, Alvaro Torres-Huerta, Roberto Espinosa-Neira.

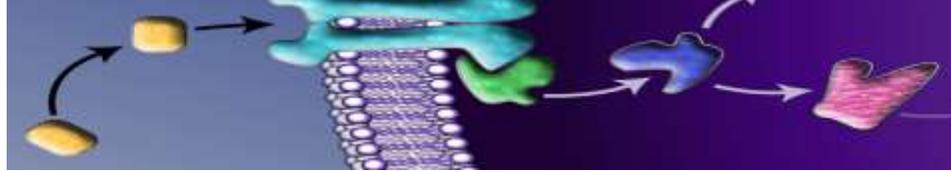
Instituto de Biotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México

Av. Universidad 2001, Cuernavaca, Mor. 62210, MEXICO

yvonne@ibt.unam.mx

La molécula CD43 es una mucina transmembranal expresada por las células del sistema inmune, aunque recientemente se ha documentado su expresión en riñón, cerebro e intestino y en ciertos tumores no linfoides. Es una proteína multifuncional que regula las interacciones célula-célula, proporcionando, a través de su dominio intracelular, señales que modulan distintas facetas de la vida celular. Nuestro interés general es entender los procesos a través de los cuales CD43 participa en la percepción que tiene una célula de su medio ambiente y como traduce esta percepción en señales intracelulares que impactaran la respuesta celular.

En linfocitos T, CD43 es considerada como una molécula accesoria que complementa y regula las señales del TCR (antigen-specific T cell receptor, receptor para el antígeno de linfocitos T). CD43 baja el umbral de activación de los linfocitos T controlando varios circuitos reguladores de señalización. En particular mostramos que las señales de CD43 contrarrestan los efectos inhibitorios que c-Cbl, Cbl-b y SHP-1 ejercen sobre las señales del TCR, lo cual resulta en una mayor intensidad y duración de las señales río abajo. Así mismo, el análisis de los perfiles de expresión proteica, y experimentos de ganancia y pérdida de función nos permitieron identificar nuevas vías de señalización y nuevos procesos biológicos para CD43 en las células que la expresan. (Apoyado por PAPIIT/UNAM y CONACyT, MEXICO)

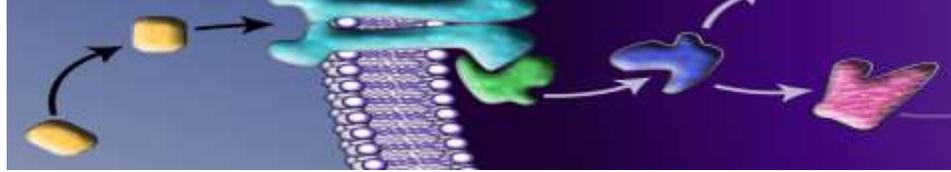


Mecanismos moleculares involucrados en el papel de CD5 como regulador del desarrollo de los linfocitos T

Gloria Soldevila¹, Carlos Mier¹, Nelly Roa¹, Diana Ordoñez-Rueda¹, Benjamin Vega¹, Erica Burgueño¹, Chander Raman², Francisco Lozano³, García-Zepeda E¹. ¹Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Departments of Medicine, and Microbiology[‡], University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA. ³Servei d'Immunologia, Hospital Clinic i Provincial de Barcelona, Barcelona, España.

e-mail. soldevi@unam.mx

CD5 es un receptor transmembranal de 67KDa que regula negativamente las señales del TCR. Sin embargo, recientemente nuestro grupo ha demostrado que este receptor juega un papel crucial en la resistencia a la apoptosis de los timocitos así como de linfocitos T maduros. Nuestros estudios recientes se han enfocado en dilucidar los mecanismos moleculares involucrados en la regulación de las señales del TCR y en su función anti-apoptótica durante el desarrollo de los linfocitos T en el timo. Mediante estudios *in vitro*, hemos identificado un papel para las tirosinas Y429, Y441, Y463, en la supervivencia así como en la regulación de las señales del TCR en timocitos. Específicamente, demostramos que la región carboxilo-terminal es crucial para la activación de la ligase de ubiquitina c-Cbl y consecuente degradación de Vav, mientras que la Y429 parece tener un papel específico en la regulación negativa de las señales del TCR. Además, hemos investigado el papel de los residuos de serina (S459-S461) que son sitio de unión de la Casein cinasa 2 (CK2-BD) en el desarrollo tímico y demostrando un nuevo mecanismo a través del cual CD5 modula la selección y supervivencia de los timocitos *in vivo*.



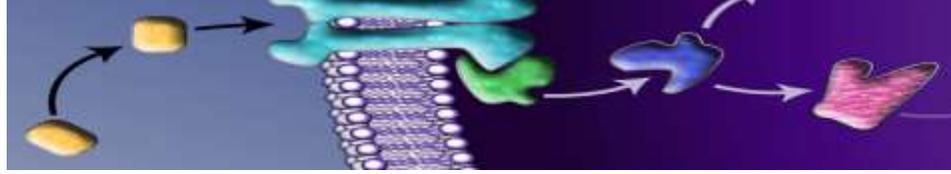
Mecanismos moleculares en el control de la diferenciación de linfocitos T por el TGF- β

Paula Licona-Limón^{1,2}, Richard Flavell^{2,3}.

¹ Departamento de Biología Celular y del Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular UNAM, México DF. México 04510. ² Department of Immunobiology, Yale University School of Medicine, New Haven CT 06520, USA. ³ Howard Hughes Medical Institute.

Tel : (55) 56225639, email: plicona@ifc.unam.mx

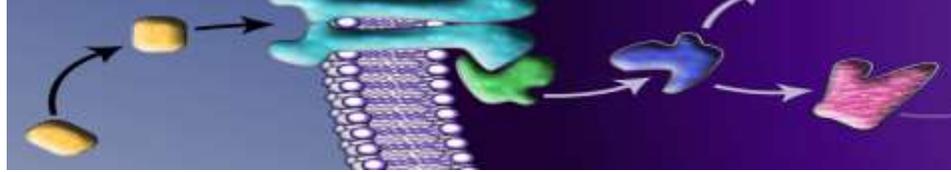
El factor de crecimiento transformante beta (TGF- β) es una citocina capaz de regular una diversidad de respuestas funcionales en diferentes tipos celulares. En linfocitos T, TGF- β puede regular positiva o negativamente, los programas de diferenciación de linajes linfoides inhibiendo poblaciones tipo Th1 y Th2 ó promoviendo poblaciones Treg, Th17 y Th9. En el laboratorio nos interesa entender a nivel molecular cómo es que el TGF- β es capaz de inducir distintos destinos celulares en el mismo precursor linfoide. Nuestra hipótesis es que la vía de señalización del TGF- β utiliza distintos mediadores moleculares a nivel intracelular que permiten la variedad de respuestas funcionales. Para abordar esta hipótesis estamos caracterizando y comparando las señales inducidas por la vía canónica (Smads) y la vía alternativa (TIF1g), utilizando modelos murinos donde hemos eliminado específicamente el linfocitos T; con el sistema Cre-lox, la expresión de dichas moléculas. Resultados preliminares del laboratorio sugieren que los mecanismos de regulación negativa y positiva del TGF- β hacia los distintos linajes linfoides, dependen diferencialmente de la vía canónica vs alternativa. Adicionalmente la caracterización de linfocitos deficientes de la vía alternativa ha generado nuevas evidencias que apoyan un potencial de regulación a nivel epigenético y de mantenimiento de identidad celular por TGF- β en células Treg. El entendimiento de las distintas vías del TGF- β en linfocitos T proveerá de herramientas útiles en la manipulación de linajes relevantes en diversas patologías de interés mundial.



V Congreso de Transducción de Señales. OAXACA. 22-25 Septiembre, 2015

“El receptor soluble de insulina en el desarrollo y el síndrome metabólico”

Marcia Hiriart. Instituto de Fisiología Celular, UNAM.



Transformación Patológica del Epitelio Pigmentado de la Retina: mecanismos bioquímicos.

Ana María López Colomé.

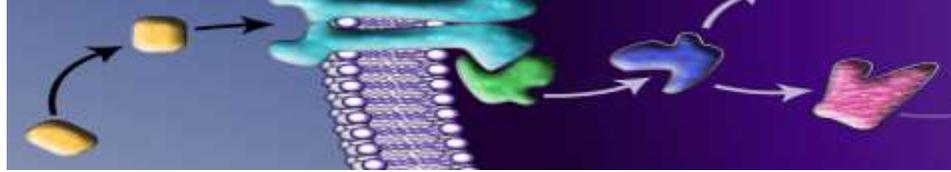
Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, 04510 México D.F., Apartado postal 70-253. Teléfono: 5622 5617. Correo electrónico: acolome@ifc.unam .mx

El epitelio pigmentado de la retina (EPR) está en contacto directo con los fotorreceptores y desempeña funciones esenciales para la sobrevivencia de las células de la retina neural. Particularmente, en patologías proliferativas que producen ceguera, las células del EPR sufren una transformación epitelio-mesénquima (EMT) caracterizada por la adquisición de morfología contráctil, la proliferación y la migración al vítreo. Como resultado de este proceso, las células transformadas forman membranas contráctiles sobre la superficie de la retina neural y provocan su desprendimiento. Hemos estudiado a la trombina como un posible factor inductor de la transformación del EPR y demostramos que esta proteasa de serina/ treonina induce tanto la desdiferenciación como la proliferación y la migración de las células del EPR de rata, *in vitro*.

Definimos que, si bien estos efectos se deben a la activación proteolítica del Receptor Activado por Proteasas-1 (PAR-1) por la trombina, las vías de transducción involucradas difieren dado que PAR-1 señala a través de las proteínas Gq11 α , G12/13 α , Gi α y G $\beta\gamma$. Mediante el análisis de las vías de señalamiento involucradas en la proliferación de las células del EPR, demostramos que la trombina promueve la expresión de la ciclina D1 y la progresión consecuente del ciclo celular debido a la transcripción del gen de la ciclina D1 (*Ccnd1*) por la activación simultánea de los factores de transcripción c-fos y CREB, y su interacción con el promotor del gen. Paralelamente, la trombina incrementa la traducción del mRNA de la ciclina D1 mediante la activación de mTOR y la S6K, así como la estabilización y acumulación de la ciclina, a través de la fosforilación/ inhibición de la GSK3 β por Akt (PKB), lo que impide la fosforilación y exportación nuclear de la ciclina y su posterior degradación.

Dado que la ciclina D1 es un regulador clave de la progresión del ciclo celular, la activación conjunta de las vías de señalamiento que inducen la expresión de la ciclina D1 y la proliferación del EPR sugiere que la trombina podría ser uno de los agentes causales de las vitreorretinopatías proliferativas de la retina.

Trabajo financiado parcialmente por los donativos 176347 de Conacyt y IN200215 de PAPIIT/UNAM a AMLC.



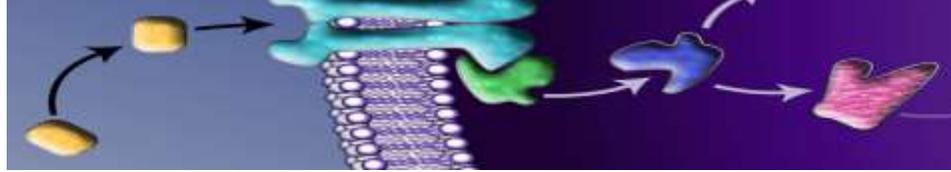
Los endosomas como vehículos de señalización de receptores acoplados a proteínas-G.

Guadalupe Reyes-Cruz

Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, Apartado postal 14-740, México, D.F.
greyesc@cinvestav.mx

Tradicionalmente se ha descrito que los receptores acoplados a proteínas G activan a las proteínas G heterotriméricas en la membrana plasmática, donde la mayoría de sus efectores se localizan intrínsecamente o se asocian transitoriamente. Este paradigma ha sido extendido a compartimentos intracelulares. En este trabajo demostramos que la secreción hormonal y de citocinas promovidas por la activación del receptor sensor de calcio (CaSR) está vinculada a su tráfico vesicular en endosomas positivos para Rab11. De la misma forma, la comunicación cruzada que éste receptor establece con otros receptores como los de TGF-beta se da desde los endosomas-Rab11 positivos. Por otro lado, también demostramos que $G\beta\gamma$ promueve una regulación espacio-temporal de la señalización a nivel de endosomas por interacción con la proteína Rab11a en respuesta a la activación del receptor para LPA. La asociación $G\beta\gamma$ a endosomas positivos para Rab11 en respuesta al agonista, contribuyen al reclutamiento de PI3k y a la fosforilación de Akt en estos compartimentos intracelulares. Estos eventos son sensibles a la expresión de la mutante dominante negativa de Rab11a o al tratamiento con wortmanina, indicando que el tráfico de $G\beta\gamma$ dependiente de Rab11a promueve la activación de la vía de señalización PI3k/Akt asociada con compartimentos endosomales. Asimismo, el abatimiento de la expresión de Rab11a por RNAi o la expresión de la dominante negativa de Rab11a, atenúa las señales secreción, proliferación y supervivencia celular mediada por el CaSR y el receptor para LPA, sugiriendo que la activación de la vía de señalización en endosomas en respuesta al tráfico del CaSR y de $G\beta\gamma$, es un paso relevante en los mecanismos que controlan estos eventos celulares fundamentales.

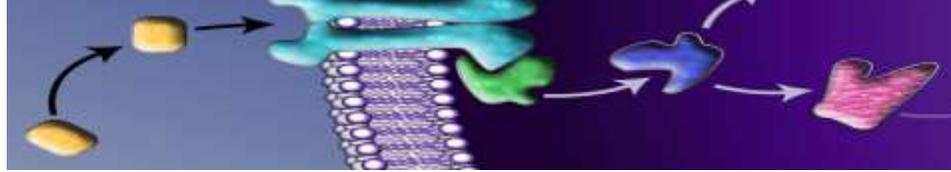
Este proyecto fue apoyado por los siguientes donativos: CONACYT (79429, 240119) y Fundación Miguel Alemán, A.C.



Regulación de la homeostasis intestinal y la barrera epitelial durante procesos inflamatorios intestinales.

Porfirio Nava Domínguez. Centro de investigación y estudios avanzados del IPN. México, DF. Av IPN 2508, México D.F., 07360, México Tel:(5255)57473966 Fax: (5255)57473996 Email: pnav@fisio.cinvestav.mx

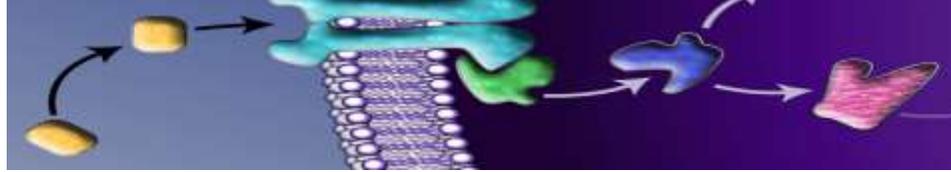
En las enfermedades inflamatoria intestinal (EII) la homeostasis epitelial se ve perturbada debido a que las citosinas presentes en la mucosa alteran diversas vías de señalización que influyen directamente en la supervivencia de las células epiteliales que forman a la barrera intestinal. La activación de la proteína cinasa B, también conocida como Akt se asocia con proliferación, diferenciación y sobrevivencia en las células epiteliales intestinales. La fosforilación de Akt por PDK1 en el residuo treonina 308 es un evento crítico para estimular la actividad máxima de la cinasa. Aunque se ha demostrado que la fosforilación de la treonina 308 en Akt es importante para su actividad, el/los mecanismo(s) que regula(n) este proceso no ha sido clarificados del todo. Usando un modelo de inflamación intestinal crónico nosotros mostramos que las proteínas 14.3.3 controlan la fosforilación de Akt en la treonina 308 río abajo de las citosinas pro-inflamatorias. Nuestros resultados muestran que en las células tratadas con $IFN\gamma$ y $TNF\alpha$, Akt se activa completamente porque las citosinas proinflamatorias inducen la degradación de la proteína 14-3-3 η que es el inhibidor de PDK1. Este mecanismo requiere que otra proteína 14-3-3, la 14-3-3 ζ se fosforile en el residuo ser58 (p14-3-3 ζ) lo cual hace que esta proteína actúe como un monómero que se asocia con la proteína raptor, este último paso impide que raptor se una a mTOR e induce la inactivación del complejo mTORC1, lo cual resulta en un aumento de la autofagia y permite que la proteína 14-3-3 η se degrade a través de este mecanismo. Además, es importante mencionar que al inhibir la función de las proteínas 14-3-3 en células epiteliales a través de un inhibidor químico (BV02) nosotros observamos que Akt se activa en forma descontrolada y que se acumula en el núcleo, y para nuestra sorpresa encontramos que este fenómeno resulta en un aumento de la muerte celular por apoptosis. Estos resultados en conjunto demuestran que en células epiteliales las proteínas 14-3-3 pueden controlar la activación de Akt tanto positiva como negativamente para modular diversas funciones biológicas. Además, proveen un mecanismo que liga la vía de Akt con la sobrevivencia y la muerte celular en las células epiteliales intestinales durante la inflamación y creemos que este proceso es importante en la destrucción de la función de barrera observada en el epitelio intestinal de los pacientes con EII. Además, abren la posibilidad de usar a las proteínas 14-3-3 como blancos terapéuticos que permitan crear nuevas formas de terapia que ayuden a controlar diversas enfermedades en los humanos.



Nuevos mecanismos de señalización por las proteínas adaptadoras tipo SAP

Mario Ernesto Cruz Muñoz Ph.D.
Profesor Investigador T.C.
Facultad de Medicina UAEM
Lab. Inmunología Molecular
Tel. 3297000 ext. 3490

Las proteínas adaptadoras son moléculas desprovistas de actividad enzimática cuya función es mediar las interacciones entre proteínas y promover la formación de complejos que participan en la transducción de señales intracelulares. Dentro de la gran diversidad de proteínas adaptadoras que modulan la función de distintos tipos celulares, las proteínas adaptadoras de la familia de SAP han emergido como importantes reguladores de la función de células inmunes. Esta familia de proteínas está formada por dos miembros denominados SAP y EAT-2 cuya expresión está restringida al compartimento hematopoyético. Tanto SAP como EAT-2 se componen de un dominio SH2, el cual media su asociación con un residuo de tirosina embebida en las regiones citoplasmáticas de una familia de inmunorreceptores de superficie celular denominada SLAM. Además de su dominio SH2, las proteínas adaptadoras de la familia de SAP se encuentran provistas de una región carboxilo terminal que puede ser de 25 a 30 aminoácidos cuya función no se conoce en detalle. Si bien la expresión de esta familia de proteínas adaptadoras está restringida al compartimento hematopoyético, cada una de estas muestra un patrón de expresión diferencial lo que sugiere que tanto SAP como EAT-2 juegan un papel no redundante entre las distintas células hematopoyéticas. Mientras la expresión de SAP está restringida a linfocitos T, células Natural Killer (NK) y células NK-T, la expresión de EAT-2 se limita a células del sistema inmune innato como células NK, macrófagos y células dendríticas. EAT-2 también se expresa en fibroblastos transformados por el oncogén *EWS-FLI1*, este último asociado con el sarcoma de Erwing. La relevancia fisiológica de uno de los miembros de esta familia en el sistema inmune quedó demostrada con la observación de que mutaciones en el gene que codifica para SAP resulta en un síndrome linfoproliferativo asociado al cromosoma X (XLP), una inmunodeficiencia primaria caracterizada por una alta susceptibilidad a infecciones virales y con consecuencias fatales. En los últimos diez años se han descrito en detalle los mecanismos moleculares por los cuales SAP acopla a los receptores de la familia de SLAM con la transmisión de señales intracelulares. Consecuentemente, la ausencia de expresión de SAP conlleva a un detrimento en las respuestas inmunes innatas y adaptativas. Sin embargo aun carecemos de los detalles moleculares por los cuales EAT-2 regula la función de células del sistema inmune. Tomando como modelo a las células NK, en este trabajo presentaremos evidencia sobre los mecanismos moleculares por los cuales la proteína adaptadora EAT-2 regula las señales intracelulares que emanan de los receptores tipo SLAM. Nuestro trabajo nos ha llevado a proponer que tanto SAP como EAT-2 funcionan como interruptores moleculares que determinan si los receptores de superficie celular de la familia de SLAM generan señales que activan o inhiben las funciones efectoras de las varias células que conforman el sistema inmune.



Agonistas de RTKs modulan el estado de fosforilación e internalización del receptor para ácidos grasos GPR120

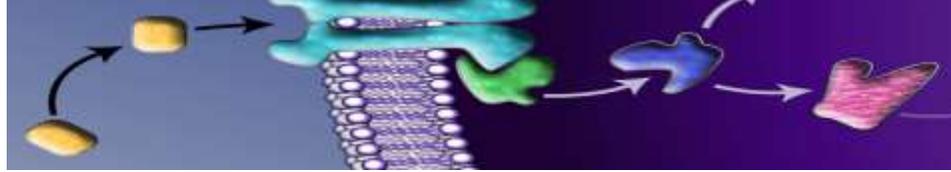
Sócrates Villegas-Comonfort¹, Yoshinori Takei², Akira Hirasawa², Gozoh Tsujimoto², J. Adolfo García-Sáinz^{1*}

¹Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México, Ap. Postal 70-248, México D. F. 04510, México. ²Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Kyoto University, Sakyo-ku, Kyoto 606-8501, Japan

GPR120 (también conocido como FFA4) es un receptor para ácidos grasos libres de cadena mediana y larga, está acoplado a proteínas G heterotrimericas. Este receptor tiene un papel esencial en la regulación del metabolismo, así como en la fisiopatología de desórdenes metabólicos e inflamatorios. El objetivo de este trabajo es evaluar los mecanismos que regulan la capacidad de respuesta (sensibilidad) de GPR120. En particular la fosforilación y desensibilización del receptor inducida por agonistas de receptores con actividad de tirosina cinasa (RTKs). La fosforilación del receptor es un evento clave en la sensibilidad y probablemente, en su localización subcelular.

Las células HEK293 Flp-in T-Rex que expresan GPR120-Venus fueron usadas como modelo. Mediante ensayo de marcaje metabólico con fósforo 32 (³²P), inmunoprecipitación del receptor y separación de proteínas en geles de poliacrilamida al 10% (SDS-PAGE), determinamos que la fosforilación del receptor es dependiente de la dosis y del tiempo, observando el máximo de fosforilación a los 30 minutos por EGF, Insulina, PDGF y desde los 25 minutos por IGF-1. Así mismo desde los 10 ng/ml se observa la fosforilación máxima del receptor por los diferentes agonistas evaluados. La internalización de GPR120 fue evaluada por microscopía confocal, solo EGF e Insulina internalizan el receptor, mientras que IGF-1 y PDGF no tienen ningún efecto relevante sobre la internalización.

Estos resultados indican que los agonistas de RTKs inducen la fosforilación e internalización de GPR120, sugiriendo la modulación de la señalización y la función del receptor para ácidos grasos libres por receptores con actividad tirosina cinasa.



Análisis de la forma activa de AMPK en respuesta a la suplementación con biotina

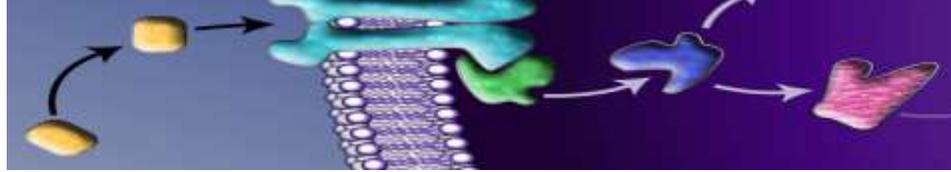
Mariana Pliego Caballero, Carolina Álvarez Delgado, Cristina Fernández Mejía
Instituto de Investigaciones Biomédicas
Instituto Nacional de Pediatría
Insurgentes Sur 3700 C.P. 04530 Tel. 56226420
e-mail: crisfern@biomedicas.unam.mx

La biotina es una vitamina hidrosoluble que actúa como grupo prostético de las carboxilasas. En adición a este papel, su administración a concentraciones farmacológicas modifica la abundancia de diversos mRNAs y proteínas que participan en el metabolismo de lípidos y carbohidratos. Se ha propuesto que los efectos de la suplementación con biotina están mediados por la vía de señalización de GMP cíclico/ Proteína Cinasa G (GMPc/PKG), sin embargo se conoce poco acerca de las proteínas que se activan en respuesta a esta vía. Un estudio previo de nuestro laboratorio propuso la participación de AMPK en la señalización río debajo de GMPc/PKG en respuesta a la administración de biotina durante ocho semanas en ratones.

Debido a que en un modelo *in vivo* es complicado aislar los efectos producidos en un tejido de su interacción con moléculas señalizadoras generadas en otros órganos, en este trabajo se analizó el efecto de la biotina y del GMPc sobre la forma activa de AMPK en células en cultivo.

Hepatocitos aislados de rata así como células HepG2 fueron incubadas en presencia de biotina u 8-Bromo-GMPc, posteriormente se analizó la abundancia de la forma fosforilada de AMPK mediante la metodología de Western Blot. No se observaron cambios en la fosforilación de la proteína para ninguno de los tratamientos. Ante este resultado se procedió a probar si el efecto de la biotina previamente observado en ratones estaba mediado por un mecanismo indirecto en el que pudiera participar el glucagon, ya que datos recientes en el laboratorio encontraron un aumento en las concentraciones séricas de esta hormona. Células HepG2 tratadas con glucagon no mostraron modificaciones en la abundancia de la forma activa de AMPK; sorpresivamente tampoco se observó respuesta en las células 3T3-L1 aún cuando se ha reportado una mayor fosforilación de la proteína ante la estimulación con glucagon en esta línea celular.

Los resultados indican que la activación de AMPK en respuesta a la suplementación con biotina no está mediada por la acción directa de la vitamina en hígado y tampoco a través del segundo mensajero GMPc, por otro lado la participación del glucagon en la señalización por biotina requiere estudios complementarios.

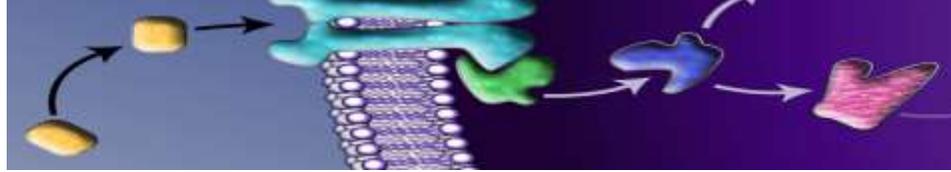


Comportamiento de las MAPKs en distintas etapas de la carcinogénesis renal inducida con nitrilotriacetato de hierro (FeNTA).

Francisco Antonio Aguilar-Alonso, José Dolores Solano, Ignacio Pacheco-Bernal, Telma Olivia Pariente-Pérez, *María Elena Ibarra-Rubio*[✉]. Departamento de Biología, Facultad de Química, UNAM. 56223869. ✉meir@unam.mx

El carcinoma de células renales (CCR) es el tipo de cáncer urológico más común en adultos y es asintomático, por lo que su diagnóstico inicial frecuentemente ocurre cuando ya se ha presentado metástasis, lo que lleva a una alta mortalidad y dificulta su estudio en etapas tempranas, las cuales son claves para el control de cualquier neoplasia. Por lo tanto, un modelo experimental puede ser útil para analizar posibles mecanismos involucrados en la carcinogénesis renal, así como para identificar marcadores de diagnóstico oportuno y buscar blancos preventivos y/o terapéuticos. El tratamiento durante 4 meses con FeNTA lleva al desarrollo de CCR en ratas, y hemos reportado que los tumores presentan características muy similares a los del humano, que 1 y 2 meses de exposición al carcinógeno representan etapas tempranas de la oncogénesis renal y que en estas etapas está aumentada la actividad del factor de transcripción AP-1. Por lo anterior, se consideró importante analizar el comportamiento de las MAPKs como posibles responsables río arriba de la activación de AP-1. Específicamente, se encontró que a 1 mes de tratamiento los niveles de p38 α/β y p-p38 α/β aumentaron, y que mientras este incremento fue disminuyendo a lo largo de la carcinogénesis, la sobre-expresión de la isoforma p38 γ se fue elevando. Además, en etapas tempranas, pero no en tumores, se observó un aumento en los niveles de p-JNK1, el cual fue mayor a 2 meses que a 1 mes. En cambio, p-JNK2 aumentó hasta los 2 meses de tratamiento y en los tumores inducidos. Por otra parte, en todas las etapas analizadas se detectó un incremento en los niveles de p-ERK. El comportamiento de p-p38 y p-ERK en tumores una similitud más entre los tumores inducidos experimentalmente y el CCR humano. Ninguna de las alteraciones inducidas en riñón se presentaron en hígado y pulmón, tejidos en los que no se provoca la formación de tumores primarios con el esquema de tratamiento utilizado. En conclusión, el comportamiento de las MAPKs en riñón evoluciona diferencialmente conforme avanza el proceso carcinogénico, siendo esta respuesta diferencial incluso entre isoformas de la misma familia. Los resultados obtenidos sugieren fuertemente un papel de estas cinasas en el desarrollo y mantenimiento de tumores inducidos con FeNTA.

Apoyado por: UNAM-DGAPA-PAPIIT IN221313



Participación de las isoformas de la proteína cinasa Akt en la internalización en células endoteliales de dos cepas de *Staphylococcus aureus*

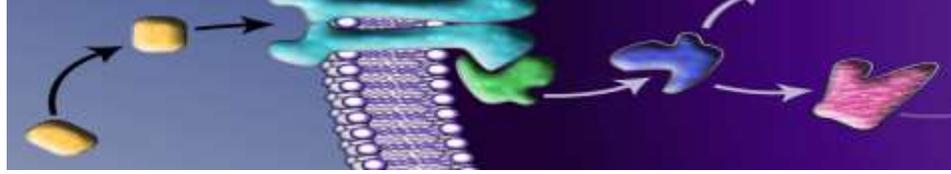
Javier Oviedo Boyso, Diana Angélica Martínez Valencia, María Cristina Rodríguez Aguilar, Bibiana Gómez Colín, Víctor Manuel Baizabal Aguirre y Marco Antonio Romero Durán.

Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo. Carretera Morelia-Zinapécuaro, Km 9.5 La Palma, Tarímbaro, Michoacán. Tel. (443)2958029, email: oviedoboyso@gmail.com.

Staphylococcus aureus es una bacteria Gram positiva que se encuentra ampliamente distribuida entre los humanos y animales. Esta puede causar desde infecciones simples de la piel hasta enfermedades mortales como endocarditis, neumonía y sepsis. En bovinos lecheros es la principal causa de mastitis, la cual se caracteriza por una inflamación de la glándula mamaria que puede conducir a la pérdida total de la función de la glándula. *S. aureus* puede invadir una amplia variedad de células fagocíticas no profesionales, como células endoteliales. Sin embargo, el mecanismo molecular de internalización en este tipo celular, no ha sido completamente explicado. En trabajos previos realizados en nuestro laboratorio, establecimos que la internalización de *S. aureus* en las células endoteliales de bovino (CEB) depende del estado de activación del factor transcripcional NF- κ B y de la activación de la vía PI3K/Akt causada por la misma bacteria. A la fecha se han reportado tres isoformas de Akt: Akt1, Akt2 y Akt3, por lo que en el presente trabajo se buscó determinar cuál de las isoformas tiene una participación predominante en el proceso de internalización. Se utilizó la cepa de *S. aureus* ATCC-27543 aislada de un caso clínico de mastitis y *S. aureus* 2158, aislada de un caso de osteomielitis. Se trató a las CEB con 1, 10 o 20 μ M de los inhibidores de Akt1 o Akt2. Después, se infectaron durante 40 min a una multiplicidad de infección de 20. Se utilizó el método de conteo en placa para determinar el número de bacterias intracelulares recuperadas. La inhibición de la actividad de la isoforma 1 disminuyó la internalización de *S. aureus* 27543 en las tres concentraciones analizadas, pero no afectó la internalización de *S. aureus*

2158. En cambio, la inhibición de Akt2 disminuyó la internalización de *S. aureus*

27543 únicamente a una concentración de 20 μ M. Mientras que provocó una disminución significativa de *S. aureus* 2158 en las tres concentraciones probadas. Estos resultados sugieren que Akt1 podría ser la isoforma involucrada en la internalización de *S. aureus* 27543 y Akt2 sería importante para la internalización de *S. aureus* 2158. Esto sugiere que ambas cepas poseen características moleculares particulares que les permiten activar de manera diferencial la vía de señalización PI3K/Akt. **Palabras clave: *S. aureus*, PI3K/Akt, internalización.**

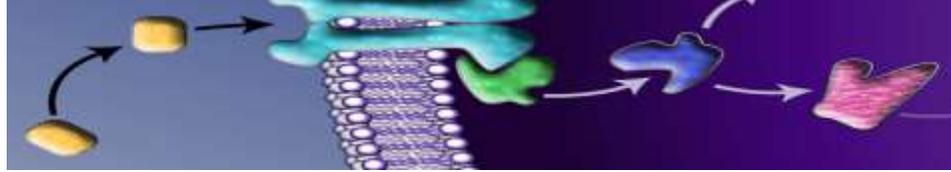


Tecnología de Fluorescencia en el Cercano Infrarrojo (NIR) para la detección y cuantificación de proteínas: Aplicaciones en Western Blot e In Vivo

M. en C. Myrthala Monique Verástegui V.

QUÍMICA VALANER

Por más 40 años la compañía norteamericana LICOR se ha especializado en el diseño y construcción de equipos de alta tecnología para las crecientes necesidades de la ciencia. Los equipos de detección de fluorescencia en el cercano infrarrojo de LICOR ofrecen la ventaja de eliminar el ruido de fondo de una gran variedad de superficies; aumentando así la sensibilidad para la detección de hasta 1.2 pg de Transferrina humana. Algunas otras aplicaciones de esta tecnología incluyen: Western Blot directamente en células, visualización en tejidos histológicos, órganos completos, animales pequeños, geles 2D y



Las Vías de Notch, Wnt y Shh biomarcadores de resistencia al tratamiento en Leucemia Linfoblástica Aguda.

Zárraga Vargas Laura Cecilia^{1,2}, Chávez Carreño Adriana³, Castañeda Corral Gabriela⁴, SantaOlalla Tapia Jesús^{1,2}

¹Laboratorio de Biología de Celulas Troncales, Facultad de Medicina-UAEM, Iztaccihuátl Esq. Leñeros S/N, Col. Volcanes, Cuernavaca, Mor; C.P. 62350, Tel.(777) 3-29-70-00 ext 3469. ²Unidad de Diagnóstico y Medicina Molecular "Dr. Ruy Pérez Tamayo"- Hospital del Niño y del Adolescente Morelense (HNAM); Av. de la Salud #1, Col. Benito Juárez, Emiliano Zapata, Mor; Tel.(777)1-77-80-80 ext 5060; ³Servicio de Oncohematología del HNAM; ⁴Laboratorio de Farmacología Facultad de Medicina-UAEM, Iztaccihuátl Esq. Leñeros S/N, Col. Volcanes, Cuernavaca, Mor; C.P. 62350.

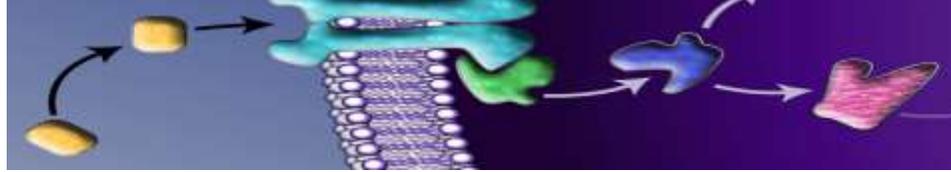
jsa@uaem.mx

PALABRAS CLAVE: Leucemia Linfoblástica Aguda; Vías de Notch y Wnt, quimioresistencia.

INTRODUCCIÓN: La Leucemia Linfoblástica Aguda es una de las enfermedades oncológicas del Sistema Hematopoyético más frecuentes en menores de 20 años. En México, para el 2011 el porcentaje de pacientes que no llegaron a remisión fue de un 48% de los cuales el 94% fueron pacientes resistentes al tratamiento, lo cual conlleva al incremento en dosis y tiempo del mismo, repercutiendo en la calidad de vida de los pacientes. En los últimos años se ha reportado que eventos de desregulación en las vías de transducción de señales involucradas en la regulación de los eventos de proliferación y diferenciación celular juegan un papel importante en la leucomogénesis. Por otra parte, la activación de genes que participan en autorrenovación, como son la vía de Notch, Wnt, Shh; pueden participar en el desarrollo de quimioresistencia. **OBJETIVO:** Identificar la activación de las vías de autorrenovación (Notch, Wnt y Shh) en muestras de aspirado de médula ósea de pacientes con Leucemia Linfoblástica Aguda y su correlación con quimioresistencia. **METODOLOGÍA:** Se diseñaron pares de oligonucleótidos para amplificar por RT-PCR genes blanco y moléculas señalizadoras de las vías de Notch, Wnt y Shh. La detección del inmunofenotipo de las muestras de aspirado de médula ósea se realizaron a través de la detección de diferentes CDs por citometría de flujo. Se está realizando la correlación de la activación de las vías Notch, Wnt y Shh con datos clínicos de los pacientes que indican falla terapéutica. **RESULTADOS:** Hasta el momento hemos detectado la expresión por RT-PCR de los receptores de la vía de Notch: el 100% de las muestras son positivas para NOTCH1, 2 y 3, mientras que el

30% son positivas para NOTCH4, y solo el 12% positivas para HEY1; mientras que para la vía de Wnt, hemos detectado al transcrito de Wnt1 en el 100% de las muestras de pacientes con LLA-pre B y LLA-B analizadas. **PERSPECTIVAS:** Actualmente nos encontramos evaluando la expresión de otros genes blanco y de receptores para las vía de Notch, Wnt y Shh.

- Aster JC, et al; (2008); Notch Signaling in Leukemia. Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease, Vol. 3.
Liu, et al; (2013); The emerging roles of Notch signaling in leukemia and stem cells. Biomark Res, Vol. 1(23)
Reya, T., & Clevers, H. (2005). Wnt signalling in stem cells and cancer. Nature, Vol. 434(7035).
Román-Gómez, J, et al. (2007). Epigenetic regulation of Wnt-signaling pathway in acute lymphoblastic leukemia. Blood, 109(8).
Staal, F. J. (2007). Uncontrolled Wnt signaling causes leukemia. Blood, Vol. 109(12).
SINAVE/DGE/SALUD/Perfil epidemiológico de cáncer en niños y adolescentes en México.
Takebe, N; et al. (2011). Targeting cancer stem cells by inhibiting Wnt, Notch, and Hedgehog pathways. Nature reviews Clinical oncology, 8(2).
Takebe, N; et al. (2015). Targeting Notch, Hedgehog, and Wnt pathways in cancer stem cells: clinical update. Nature Reviews Clinical Oncology.



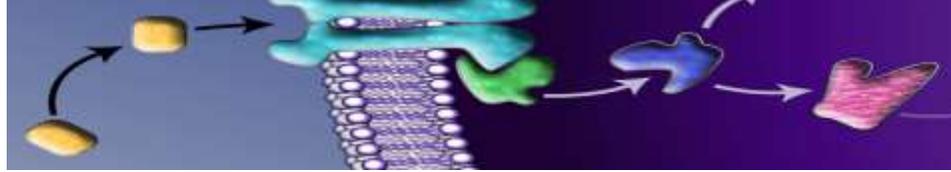
La cinasa de adhesión focal regula la polimerización de actina durante la capacitación.

¹Eva Raquel Hernández Rendón ^{1,2}Ana Lilia Roa-Espitia, y ¹Enrique Othón Hernández-González.

¹Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, México DF, CP 07300. ³Departamento de Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, México D.F.

*e-mail:eoton@cell.cinvestav.mx

La capacitación es un proceso de preparación de los espermatozoides para fertilizar al óvulo, durante este proceso los espermatozoides sufren varios cambios bioquímicos y fisiológicos tales como: aumento de la fluidez de la membrana, eflujo de colesterol de la membrana plasmática, aumento en la concentración de Ca^{2+} intracelular, aumento en la concentración de cAMP, la fosforilación de la proteína tirosina (PYP) y cambios en los patrones de motilidad, así como la polimerización de actina, con la consecuente remodelación del citoesqueleto. Es conocido que impedir la polimerización de actina incrementa la reacción acrosomal (RA) e inhibe la fertilización al no permitir la fusión de los espermatozoides con la membrana plasmática del óvulo. Aunque se conoce que los espermatozoides presentan diferentes proteínas relacionadas con la polimerización de actina como son: proteínas Rho, cofilina, PLD y la cinasa de adhesión focal (FAK), es poco conocido como se regula la polimerización de actina durante la capacitación. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue determinar el papel de FAK en la polimerización de actina y sus efectos sobre la capacitación y la RA. Primeramente, mediante el uso de un inhibidor específico (PF573228) fue determinada la participación de FAK en la capacitación y la RA. El análisis de la PYP mostró que este proceso importante para la capacitación no fue inhibido por PF573228; sin embargo, el mismo inhibidor aceleró la presentación de la RA de manera dependiente de Ca^{2+} . Interesantemente, PF573228 también afectó la formación de los complejos de adhesión focal que se forman durante la capacitación. Con el fin de determinar si el citoesqueleto de actina es afectado por la inhibición de FAK, se valoró la concentración de actina-F. Espermatozoides capacitados mostraron un incremento de actina-F que se inició a los 5 min y alcanzó su máximo a los 30 min. Mientras que en espermatozoides capacitados en presencia de PF573228 no se observó incremento de actina-F durante 60 min de capacitación. Un efecto similar fue observado cuando los espermatozoides fueron capacitados en presencia de un inhibidor de la polimerización de actina, latrunculina-A: esta droga incremento de la RA, no afectó la PYP y no hubo polimerización de actina. En conclusión sugerimos que FAK es el más importante regulador del citoesqueleto de actina en los espermatozoides de cobayo, cuya activación permite la remodelación del citoesqueleto durante la capacitación, impidiendo que la RA se de en forma temprana y por tanto los espermatozoides pierdan su oportunidad de fertilizar. Adicionalmente, sugerimos que la polimerización de actina no está relacionada con otros eventos de la capacitación como es la PYP.



Los cofactores transcripcionales Ski y SnoN: Regulación de su estabilidad y expresión por las señales de GPCRs que modulan la dinámica del citoesqueleto de actina y por las señales del TGF β

Diana G. Ríos-López, Cassandre Caligaris, Genaro Vázquez-Victorio, Angeles C. Tecalco-Cruz, y Marina Macías-Silva.

Departamento de Biología Celular y Desarrollo. Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. México D.F., 04510. MEXICO. e-mail:

mmacias@correo.ifc.unam.mx

El Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF β) es una citocina pleiotrópica que regula diversos procesos celulares dependiendo del tipo y contexto celular; así, en células epiteliales como los hepatocitos, esta citocina inhibe la proliferación y promueve la apoptosis. La vía de señalización inicia con la activación por ligando de receptores transmembranales, con actividad de cinasa de serina y treonina, que transducen la señal a través de la fosforilación de las proteínas R-Smads. Estas se asocian a la proteína Smad4 y forman complejos heterotriméricos, que en conjunto con otros co-reguladores transcripcionales regulan la expresión de sus genes blanco.

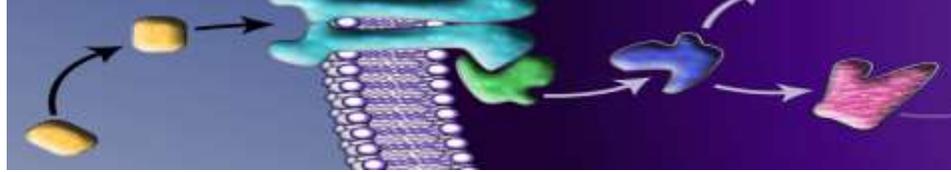
Las proteínas Ski y SnoN son co-represores transcripcionales de la actividad transcripcional de los complejos R-Smad/Smad4, y el propio TGF β es la principal señal que regula la estabilidad de estas proteínas, ya que promueve a tiempos cortos de estimulación su degradación vía el proteosoma, en tanto que a tiempos largos de incubación de más de 1h se induce la expresión del gen *skil/sno*.

Ski y SnoN se expresan tanto en el desarrollo embrionario como en tejidos adultos a niveles relativamente bajos, sin embargo, se ha observado que en ciertos procesos como la regeneración hepática o el cáncer, sus niveles proteicos se encuentran incrementados; sin embargo, se conoce poco acerca de como son reguladas ambas proteínas en contextos normales. Por lo tanto, en este trabajo presentamos una caracterización de la regulación de la estabilidad de las proteínas Ski y SnoN en hepatocitos, así como el mecanismo implicado en la regulación transcripcional del gen *skil/sno*.

Nosotros observamos que Ski y SnoN se regulan diferencialmente entre células normales *versus* transformadas en aspectos como su localización subcelular y su estabilidad. Así mismo, identificamos que en células normales de manera alterna al TGF β la polimerización de actina modulada a través de vías como GPCR/Rho o GPCR/cAMP, o por compuestos químicos (LatB, Jasplakinolida o Citocalasina D), controla diferencialmente la estabilidad de SnoN y Ski.

En conclusión, la estabilidad de Ski y SnoN ocurre por diferentes mecanismos en células normales y estos mecanismos se pierden en células transformadas, y cambios en los niveles de estas proteínas impactan en la respuesta mediada por TGF β .

Este trabajo ha sido apoyado por donativos de CONACyT y DGAPA/UNAM.

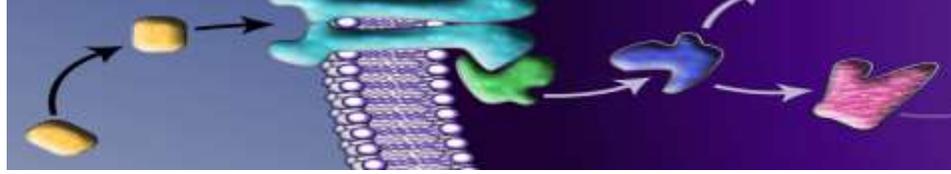


Claudinas -6 y -9 regulan la activación de MMP-2 y MMP-9 en células de adenocarcinoma gástrico humano.

Ana C. Torres-Martínez, Priscila J. Torres-Granados, Luis F. Montaña-Estrada, Erika P. Rendón-Huerta. Departamento de Biología Celular y Tisular Facultad de Medicina, UNAM, Apdo. Postal 70 600, 04510 México, D. F. Tel. 5623-2191, Fax 5616-2419.

erendon@bq.unam.mx

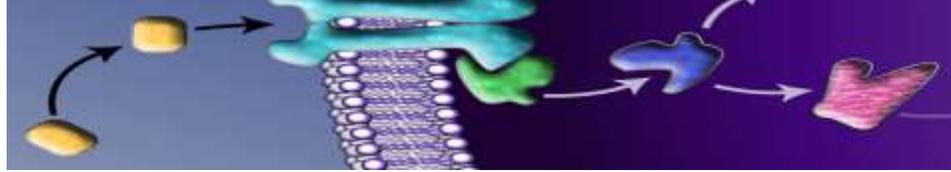
Las claudinas regulan el flujo paracelular en los epitelios y endotelios. Los cambios en la expresión de estas proteínas se asocian con el desensamble de las uniones estrechas y la pérdida de adhesión célula-célula, procesos que juegan un papel muy importante en la invasividad y metástasis. La alteración en la expresión de claudinas en algunos tipos de cáncer se ha asociado con un incremento en la capacidad invasiva como resultado del aumento en la actividad de metaloproteasas. Se ha reportado que claudinas-1,-2,-3 y -4 reclutan y promueven la activación de MMP-2 y que claudina-5 interacciona directamente con MMP-2 induciendo su activación. La sobreexpresión de claudinas-6 y -9 en células de adenocarcinoma gástrico (AGS) promueve la proliferación, migración e invasividad celular y aumentan la expresión de claudina-1 endógena. En este trabajo se evaluó si las claudinas-6 y -9 promueven invasividad a través de la activación de metaloproteasas -2 y/o -9 en células AGS. Para ello se estudió: 1) si la sobreexpresión de estas claudinas induce su interacción con MMP-2 y/o MMP-9, 2) si la actividad de estas metaloproteasas es inducida por la sobreexpresión de estas claudinas y 3) la participación de claudina-1 endógena como posible intermediario en la activación de estas MMPs. En las células que sobreexpresan claudina-9 se observó que claudina-9 co-localiza con las MMP-2 y MMP-9 sin promover su activación. Sin embargo, en las células que sobreexpresan claudina-6 se observó un aumento en la actividad de MMP-2 y la interacción de claudina-1 con MMP-2. Por ensayos de Inmunofluorescencia se observó la co-localización de claudina-1 endógena con MMP-2 y MMP-9 en células que sobreexpresan a claudina-6 y -9. Los resultados utilizando inhibidores específicos de p38 y ERK 1/2 en células AGS que sobreexpresan claudina-6 indican que la expresión de claudina-1 disminuye cuando ambas cinasas son inhibidas y MMP-2 expresión disminuye cuando se inhibe solamente p38. Los resultados sugieren que claudin-1, como consecuencia de la sobreexpresión de claudin-6, tiene un papel importante en la activación de MMP-2 y / o -9 y esto está regulado por vía de p38.



Estudio de las vesículas extracelulares como mediadores de migración en células cancerosas mamarias MDA-MB-231

Javier Ramírez Ricardo

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente y principal causa de muerte en mujeres en todo el mundo y afecta a los países en todos los niveles de desarrollo. En México, este tipo de cáncer representa el primer lugar en mortalidad por neoplasias en mujeres desde el año 2006. Diversos estudios indican que una dieta rica en ácidos grasos incrementa el riesgo de desarrollar cáncer mamario. Particularmente uno de los ácidos grasos más abundante en la dieta es el ácido linoleico (AL), un ácido graso poliinsaturado esencial. Estudios recientes indican que el AL induce migración en células de cáncer de mama MDA-MB-231 e induce un proceso tipo transición epitelio-mesénquima (EMT) en células epiteliales mamarias MCF10A. Sin embargo no se han caracterizado de manera precisa los mecanismos celulares que regulan estos eventos. Por otro lado, durante la progresión tumoral la comunicación celular es un evento clave, siendo la comunicación mediada por pequeños fragmentos de membranas esféricas denominados vesículas extracelulares (VEs) de gran importancia. Diversos reportes demuestran que las VEs derivadas de células tumorales favorecen la invasión y metástasis. Sin embargo, no existen estudios que demuestren el papel de las VEs como promotores de procesos de migración e invasión en células cancerosas mamarias. El objetivo de este trabajo fue estudiar el papel de las VEs secretadas por células cancerosas mamarias en los procesos de migración en células de cáncer mamario MDA-MB-231. Los resultados obtenidos muestran que el número de VEs presentes en plasma en mujeres con cáncer de mama se incrementa en comparación con pacientes controles sanos. Así mismo, las VEs provenientes de plasma de mujeres con cáncer de mama promueve la secreción de metaloproteinasa 9 (MMP-9) e incrementan la migración de células cancerosas MDA-MB-231. Por otro lado, las VEs provenientes de la línea celular MDA-MB-231 estimuladas con AL incrementan la migración de las células MDA-MB-231. En resumen, nuestros hallazgos muestran que las VEs de células tumorales inducen migración en células de cáncer de mama MDA-MB-231.

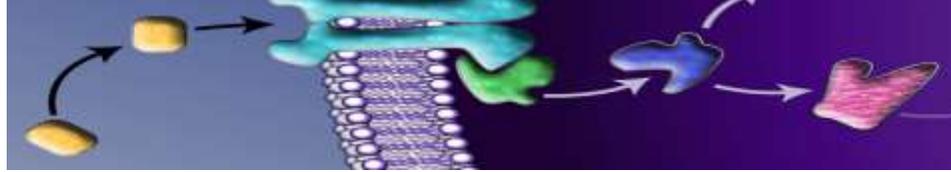


Mecanismos moleculares de regulación de los RhoGEFs. Efecto dual de la cinasa PKA sobre el Rac-GEF P-Rex1.

Sendi Rafael Adame García¹, Rodolfo Daniel Cervantes Villagrana², Lydia Chavez Vargas², Guadalupe Reyes Cruz¹ y José Vázquez Prado²

Departamento de Biología Celular¹ y Farmacología², CINVESTAV-IPN, Apartado Postal 14-740, 07000 México, D.F. Teléfono: 5747 3800, jvazquez@cinvestav.mx

La migración celular polarizada es fundamental para distintos procesos biológicos en mamíferos, como lo es el desarrollo embrionario, el crecimiento de órganos y tejidos, la reparación de heridas y la angiogénesis. De la misma manera, la migración celular polarizada también determina la progresión de distintas patologías, como lo es el cáncer, en la cual la migración de células endoteliales y malignas favorece el desarrollo de la angiogénesis tumoral y la metástasis. La actividad espacio-temporal de las GTPasas pequeñas de la familia de Rho (RhoGTPasas) es esencial para el ensamble dinámico del citoesqueleto de actina, que lleva a los ajustes en la morfología celular necesarios para dar lugar a la migración celular. La actividad de las RhoGTPasas es exquisitamente regulada por intercambiadores de nucleótidos de guanina (RhoGEFs), que son proteínas multidominio potencialmente susceptibles a gran diversidad de cascadas de transducción de señales. Debido a que la migración celular polarizada de células tumorales y endoteliales en un proceso deseable a inhibir durante el cáncer, los RhoGEFs y proteínas asociadas a su actividad emergen como atractivos blancos farmacológicos. P-Rex1 es un RhoGEF que activa a la RhoGTPasa Rac1 y que se encuentra sobreexpresado y mutado en diversos tipos de cáncer. Previamente, en nuestro laboratorio, hemos caracterizado la interacción entre P-Rex1 y la subunidad reguladora 1 α (PRKAR1a) de la cinasa dependiente de cAMP (PKA) y hemos identificado a la serina 436 como el sitio de fosforilación por la subunidad catalítica α de esta cinasa (PRKACA), esta fosforilación inhibe la actividad de P-Rex1 sobre Rac1. Hallazgos recientes sugieren que el papel de la vía cAMP-PKA podría involucrar no solo la inhibición de P-Rex1 por fosforilación directa, sino que adicionalmente podría tener un papel activador sobre el RhoGEF a través de la interacción con PRKAR1a. En este trabajo estudiamos el efecto de la estimulación específica de PRKAR1a sobre la activación de P-Rex1, además utilizamos un sistema de activación constitutiva de RhoGEF (EGFP-DH-PH-CAAX) para evaluar el efecto de distintos dominios de P-Rex1 sobre la actividad de Rac1. Nuestros resultados sugieren que PRKAR1a al unirse con cAMP adquiere afinidad por P-Rex1, interactuando con los dominios PDZ del RhoGEF y correlacionando con un incremento en su actividad. También demostramos que las regiones adicionales a los dominios DH-PH del RhoGEF tienen un papel inhibitorio que depende de la actividad catalítica de PKA, sobre la activación de Rac1. En conclusión, sugerimos que P-Rex1 es regulado de manera dual por la cinasa PKA, activándolo a través de la interacción con PRKAR1a e inhibiéndolo a través de fosforilación directa en la S436 por PRKACA, lo que produce cambios conformacionales que ocultan el dominio catalítico de P-Rex1.



Activación de la cinasa de adhesión focal (pp125FAK) inducida por trombina en células del epitelio pigmentado de la retina (EPR)

Eduardo Daniel Aguilar Solís, Irene Lee Rivera, Edith Catalina López Hernández Ana María López Colomé*

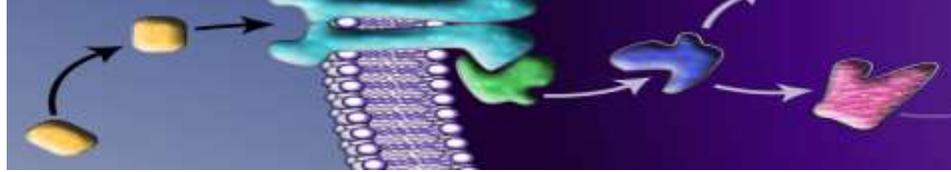
Instituto de Fisiología Celular, UNAM, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, México, D. F. C.P. 04510, México. Tel.: +52 55 5622 5517; acolome@ifc.unam.mx

El epitelio pigmentado de la retina (EPR) es una monocapa de células pigmentadas que forma parte de la barrera hematorretiniana (BHR) y es indispensable para mantener la integridad estructural y funcional de la retina neural. Una característica clave en el desarrollo de patologías de tipo fibroproliferativo de la retina, es la ruptura de la BHR, condición que provoca que numerosos componentes del plasma sanguíneo entren en contacto directo con la retina neural y con el EPR, ocasionando alteraciones que conducen a la pérdida de la visión.

Nuestro trabajo previo ha demostrado que la estimulación de las células del EPR con trombina, una proteasa de serina/treonina presente en el plasma sanguíneo, promueve la transición epitelio-mesénquima (TEM) de las células del EPR, que involucra la pérdida de la polaridad basal-apical en la célula epitelial, así como la pérdida de las adhesiones celulares a la matriz extracelular (MEC). Se sabe que la activación de la cinasa de adhesión focal (pp125FAK) es esencial para regular la existencia de las adhesiones celulares a la MEC y por lo tanto, está involucrada en patologías fibroproliferativas así como en la migración celular. Sin embargo, los mecanismos que regulan activación de FAK en las células de EPR no se han definido.

El objetivo de este trabajo fue investigar el efecto de la trombina sobre la activación de pp125FAK en células de EPR. En este estudio, se utilizó cultivos de células del EPR de rata Long Evans de 10 días de edad en cultivo primario, sembradas sobre un substrato de colágena IV estimuladas con trombina. La activación de pp125FAK, se evaluó mediante inmunodetección por Western Blot, de los residuos fosforilados de tirosina 576/577 de pp125FAK. Dado que la migración celular es un proceso paulatino, se estableció el curso temporal de la activación de pp125FAK como consecuencia de la estimulación con trombina. La especificidad del efecto de la trombina se demostró utilizando los inhibidores específicos de la misma, hirudina y PPACK. La identificación del receptor responsable de la activación de pp125FAK se evaluó utilizando péptidos agonistas para la familia de los PARs (1-4) y la vía de señalamiento intracelular responsable de la activación de pp125FAK se determinó mediante inhibidores farmacológicos específicos. En conclusión, demostramos que la activación de pp125FAK por medio de la fosforilación de los residuos de tirosina 576/577 inducida por la trombina, depende del tiempo de estimulación y está mediada por la activación del receptor activado por proteasas 1 (PAR-1) y la vía de señalamiento intracelular de la proteína Gq11.

Este trabajo fue financiado parcialmente por los donativos IN200215 de PAPIIT-UNAM y 176347 de CONACyT a AMLC.



Efecto de la trombina sobre la concentración de Ca^{2+} intracelular en células del Epitelio Pigmentado de la Retina.

Erik Alejandro Alvarez Arce, Arturo Hernández Cruz, Ana María López Colomé*. Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Apartado Postal 70-253, Ciudad Universitaria, México, DF, CP04510, México, 56225527, acolome@ifc.unam.mx

Introducción: La trombina es una proteasa de serina relacionada con patologías como la Vitreorretinopatía proliferativa (VRP), caracterizada por la proliferación y migración de las células del Epitelio Pigmentado de la Retina (EPR). La trombina señala mediante la activación proteolítica del extremo N-terminal de los Receptores Activados por Proteasas (PARs 1-4). Este corte expone una nueva secuencia N-terminal que actúa como ligando intramolecular y activa al receptor de manera irreversible. Los PARs se acoplan a proteínas G heterotriméricas entre las cuales, la activación de $\text{Gq}\alpha$ regula la concentración de Ca^{2+} intracelular en distintos tipos celulares. Dado que la actividad de los PARs se controla mediante su internalización en vesículas de clatrina, en este trabajo se propone analizar el efecto de la trombina sobre la concentración de Ca^{2+} intracelular en las células del EPR, debido a su posible relación con la activación del mecanismo de internalización de estos receptores.

Objetivo: Identificar las modificaciones en la concentración del Ca^{2+} intracelular en células del EPR estimuladas con trombina o con el péptido agonista de PAR1.

Metodología: La concentración intracelular de Ca^{2+} en las células de la línea ARPE-

19 de EPR humano se determinó usando la técnica de microscopía de fluorescencia. La intensidad de la fluorescencia se determinó usando el fluoróforo Fluo-4 en un sistema de superfusión por gravedad acoplado a un microscopio vertical. La excitación del fluoróforo se hizo a 488nm y se capturó la emisión a

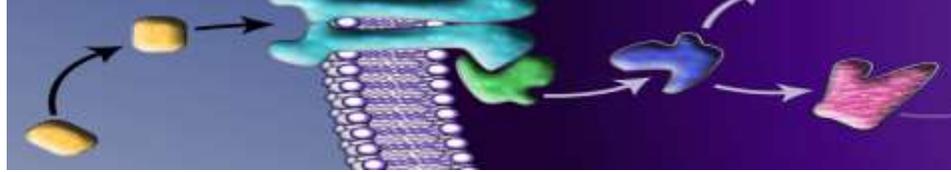
540nm. Se estimuló a las células mediante la adición de trombina o del péptido agonista de PAR1.

Resultados: Se demostró que tanto la trombina como el péptido agonista de PAR1 generan un incremento del Ca^{2+} intracelular de $\sim 30\text{UAF}$ (Unidades Arbitrarias de Fluorescencia). Se comprobó que la trombina actúa sobre las células en forma dependiente de la concentración. Para determinar el mecanismo del incremento de calcio, se hicieron experimentos en presencia de un quelante del Ca^{2+} extracelular (EGTA 0.25mM). Dado que el efecto de la trombina no se modificó en estas condiciones, los resultados sugieren que el incremento del Ca^{2+} de $\sim 10\text{UAF}$ se origina de pozas intracelulares, posiblemente del retículo endoplásmico.

Conclusiones: La trombina y el péptido agonista de PAR1 inducen el aumento de la concentración intracelular de Ca^{2+} , en las células ARPE-19. El incremento en la concentración intracelular de Ca^{2+} tiene un origen intracelular, sin embargo, los resultados sugieren que dicho incremento tiene, además, un componente de origen extracelular.

Trabajo financiado por los proyectos IN200215 de PAPIIT-UNAM y 176347 de

CONACyT.



El papel de PKC- β en la actividad del canal BK_{Ca} en alteraciones vasculares de rata diabética.

Juan Antonio Alvarez Méndez¹, Ricardo Espinosa Tanguma¹, Paola Algara Suarez². 1. Facultad de Medicina y 2. Facultad de Enfermería. Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. V. Carranza 2405, Col. Los Filtros. San Luis Potosí, S.L.P. CP: 78210. espinosr@uaslp.mx Teléfono (444) 826-2300 extensión 6648.

Antecedentes: La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad que se caracteriza por elevadas concentraciones de glucosa en sangre en ayunas. Las alteraciones cardiovasculares asociadas a la DM son la principal causa de la alta morbi-mortalidad observada en esta enfermedad donde el tejido endotelial y muscular liso se encuentra dañado. Por ejemplo, la contractilidad de las células de músculo liso se encuentra aumentada debido, parcialmente, a una disminución en la actividad de los canales de K⁺ de alta conductancia activados por calcio (BK_{Ca}) los cuales, junto con otras conductancias de potasio, mantienen el potencial de membrana y el tono vascular. La cinasa C de proteínas (PKC) es una enzima implicada en las vías de señalización que promueven la contracción muscular. Christiadimitropoulou (2002) reportó que en el músculo liso vascular de ratas con DM las corrientes salientes a través de los canales BK_{Ca} se encuentran disminuidas. Asimismo, también se reportó que la PKC puede fosforilar algunos residuos del extremo carboxilo terminal de la subunidad alfa de dicho canal. Datos de nuestro laboratorio muestran que la inhibición de las isoformas clásicas de la PKC se asocia a una disminución en la contracción de la arteria mesentérica de ratas con DM, lo que sugiere que la isoforma β podría estar involucrada en el daño vascular observado en la DM.

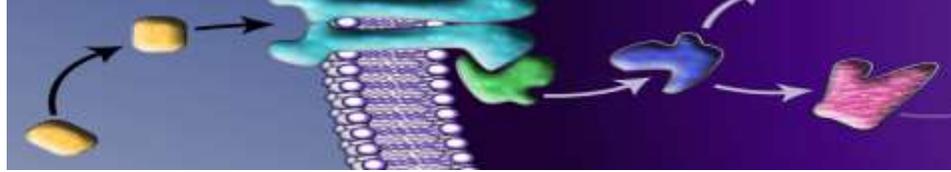
Objetivos: Estudiar el papel de la PKC- β sobre los canales BK_{Ca} y la contractilidad vascular de la aorta de ratas con DM inducida por Estreptozotocina.

Métodos: Realizamos estudios de tensión en anillos de aorta y de western blot.

Resultados: el NS11021, un activador de los canales BK_{Ca}, relaja significativamente menos a los anillos de ratas DM que a los controles; el inhibidor de PKC- β LY333531 no modifica la contracción inducida por Fenilefrina de anillos normales y DM. El efecto del NS11021 se conserva aún en presencia del LY333531. Actualmente estamos realizando los estudios de western blot.

Conclusiones: el músculo liso vascular de ratas con DM muestra una mayor contractilidad y esta puede deberse a una disminución en la actividad de los canales BK_{Ca}.

Apoiado por C14-FAI-04-33.33 a PAS, Conacyt 223350-M a RET. Beca Conacyt 295659 a JAM.

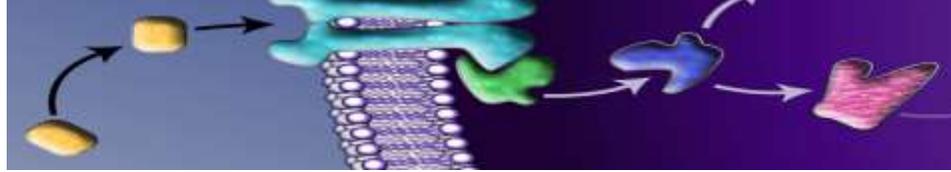


IDENTIFICACIÓN DEL ORTÓLOGO DE LA ENDONUCLEASA CAD EN EL PROTOZOARIO PARÁSITO *GIARDIA DUODENALIS*

Sergio Alonso Durán Pérez, Cecilia Díaz-Gaxiola, Carolina del Carmen Murúa-López, Roberto Rosales-Reyes, Claudia del Rosario León Sicaños, Maribel Jiménez-Edeza, Evangelina Beltrán-López y Héctor Samuel López-Moreno

Laboratorio de Biomedicina Molecular, CAEC UAS-264, Doctorado en Biotecnología, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Sinaloa. Ciudad Universitaria SN, Ciudad Universitaria, 80040 Culiacán Rosales, Sinaloa; Teléfono: 01 6677137860; E-mail: hslmoreno@uas.edu.mx

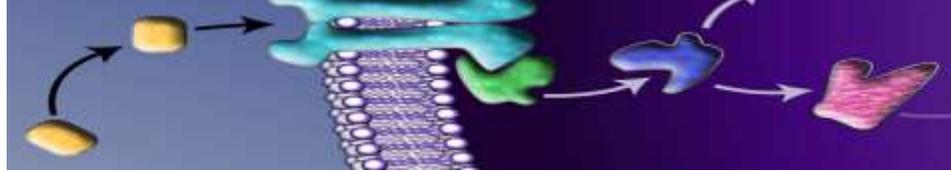
Giardia duodenalis, es un protozooario flagelado que parasita el intestino de seres humanos causando la giardiasis. Evolutivamente *G. duodenalis* es considerado un microorganismo eucarionte pero carece de ciertos organelos como mitocondrias que están relacionadas con procesos de muerte celular. En *G. duodenalis* se conoce muy poco sobre la vía de señalización que se activa una vez es evocada su muerte; sin embargo existen algunos reportes que sugieren mecanismos similares a apoptosis, involucrando indirectamente la actividad de la endonucleasa CAD (“*caspase associated dnase*”) como la principal causante de la fragmentación de DNA nuclear en este protozooario, por lo que el objetivo de este trabajo fue evidenciar la presencia de CAD en *G. duodenalis*. Para ello se utilizaron trofozoítos de *G. duodenalis* (WB33), a los cuales se les indujo apoptosis con curcumina a concentraciones de 0, 0.3, 3, 30 y 100 μ M a tiempos de 0, 3, 6, 12 y 24h, cuyos extractos fueron evaluados mediante *Western blot* utilizando un anti-CAD comercial; adicionalmente a muestras pareadas, se les realizó IFI para evidenciar la presencia de CAD intracelularmente; utilizando dicho anticuerpo y como secundario un anti-IgG de conejo conjugado a AF-488. Nuestros resultados en *Western blot* mostraron un antígeno de 40kDa consistente con el peso esperado para CAD, con mayor intensidad en el tratamiento de 3 μ M de curcumina; los resultados de la IFI coincidieron con los del *Western blot*. Nuestra evidencia sugiere que el antígeno de 40kDa identificado es el ortólogo de la endonucleasa CAD presente en *G. duodenalis*.



La creación de un elemento de respuesta a estrógenos funcional en el promotor del gen antiinflamatorio CC10 humano le confiere sensibilidad completa a la acción de estrógenos.

Rubén Gutiérrez-Sagal^{1*}, Teresa Zariñán García¹, Adriana Acosta-Montesdeoca¹, Edith Cruz Huerta¹, Juana Enriquez² y Alfredo Ulloa- Aguirre¹. ¹Red de Apoyo a la Investigación, Coordinación de la Investigación Científica, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Ciudad de México 14000, México; ²Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México 14000, México. *rgutierrezsagal@cic.unam.mx

El gen antiinflamatorio humano CC10, también conocido como uteroglobina (UG) en otras especies de mamíferos, no es regulado por hormonas sexuales. Esta característica contrasta fuertemente con el gen de un grupo de especies del orden filogenético lagomorfa (liebres y conejos) en donde este mismo gen es regulado por hormonas sexuales estrogénicas a través de un elemento de respuesta a estrógenos (ERE) ubicado en la región promotora. Esta diferencia nos dio la oportunidad de estudiar el promotor del gen CC10 para tratar de determinar el motivo por el que este gen es completamente insensible a la acción de los estrógenos. El análisis a profundidad de la secuencia de nucleótidos del gen CC10 y su comparación con el gen de la UG de conejo determinó que el gen humano no ha conservado evolutivamente el ERE; sin embargo cabe mencionar que el promotor humano aún conserva vestigios o reminiscencias de lo que conocemos como un ERE. Para determinar si esta causa probable es la responsable de la insensibilidad del gen humano a las hormonas estrogénicas, se procedió a realizar mutagénesis sitio dirigida en la región del promotor humano que coincide con la del gen de conejo para crear ERE funcionales. La sensibilidad de estas construcciones genéticas a las hormonas estrogénicas fueron analizadas mediante transfecciones transitorias en la línea celular MCF-7, estas células derivadas de un tumor mamario humano poseen los receptores de estrógenos y han sido ampliamente utilizadas para el estudio de la regulación de la transcripción por hormonas sexuales. Los resultados demostraron que el gen antiinflamatorio CC10 humano no responde al estímulo estrogénico porque, a diferencia de otras especies, no conservo evolutivamente el ERE. La recreación artificial de un ERE funcional convierte a este gen humano, al menos in vitro, en un gen cuya transcripción es regulada por estrógenos. Estos resultados son de utilidad en el sentido de que brindan nuevas pistas para avance de los estudios de la regulación de la transcripción por estrógenos en esta línea celular tan importante para el estudio del cáncer de mama, ya que este promotor, a diferencia de muchos otros, no contiene *cis*-elementos que obstaculicen la inducción de la transcripción por estrógenos y es por lo tanto apropiado para el descubrimiento de *cis*-elementos y *trans*-factores que actúan en concierto para llevar el mensaje de las hormonas estrogénicas a sus genes diana.



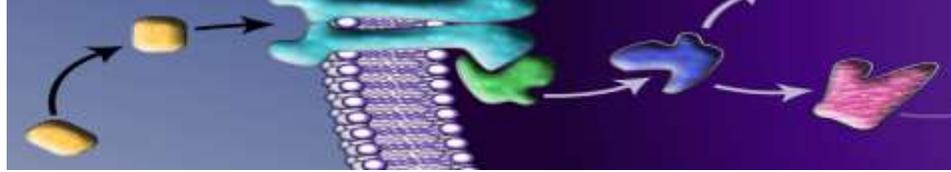
Apigenina en la regulación de la expresión de cinasas inflamatorias inducidas por LPS de *Porphyromonas gingivalis* en la línea celular H9C2.

Mónica Arisbet Flores Sánchez, Gloria Gutiérrez Venegas.

Laboratorio de Bioquímica de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, UNAM.

Circuito de la Investigación Científica s/n Ciudad Universitaria C.P. 04510.Delegación Coyoacán. México D.F. Tel. 56225554 Correo electrónico: hellsingbeat@hotmail.com

Las bacterias orales presentan diversos factores de virulencia los cuales provocan una rápida colonización, que la mayoría de las veces resulta en periodontitis. Sin embargo, se conoce que estos agentes infecciosos están relacionados con la enfermedad sistémica, siendo la endocarditis y el riesgo cardiovascular, las principales afecciones. Por otra parte, los flavonoides son compuestos involucrados en la regulación de la respuesta inflamatoria, entre los que se encuentra la apigenina. En el presente estudio se investigaron los efectos de apigenina (flavonoide) en la expresión de citocinas inflamatorias en la línea celular H9C2 (derivada de cardiomiocitos ratón) inducida por lipopolisacárido (LPS) de *Porphyromonas gingivalis* (bacilo gram negativo predominante en la enfermedad periodontal). Para descartar un efecto citotóxico del flavonoide se realizaron estudios de viabilidad celular en células H9C2, en estudios dependientes de la dosis y el tiempo tratadas con apigenina, LPS o ambos. Mediante Western Blot se determinó la activación de las cinasas p-p38, pERK (1/2), JNK, IK β y AKT inducidas por el LPS. Una vez demostrados los efectos del LPS en las células, se evaluó mediante un ensayo dosis respuesta el efecto que ejerce la apigenina en la regulación de la fosforilación de las cinasas antes mencionadas y en la expresión de COX-2. Apigenina demostró aumentar la viabilidad celular, con LPS no se encontró efecto citotóxico. En cuanto a la fosforilación de cinasas por LPS, se observó que a medida que aumenta el tiempo o la dosis del LPS, la fosforilación de estas cinasas se incrementa considerablemente con respecto al basal y en presencia de apigenina disminuye la fosforilación de las cinasas de manera dosis dependiente, siendo 15 μ M la dosis de apigenina en la cual se aprecia el mayor efecto. En conclusión, apigenina puede regular la expresión de cinasas inflamatorias inducidas por LPS obtenido de *Porphyromonas gingivalis*, hecho que posiblemente contribuya en futuros tratamientos contra enfermedades cardiovasculares. No obstante, es necesario realizar más ensayos *in vitro* e *in vivo* con el fin de dilucidar los mecanismos moleculares por los cuales actúa el flavonoide.



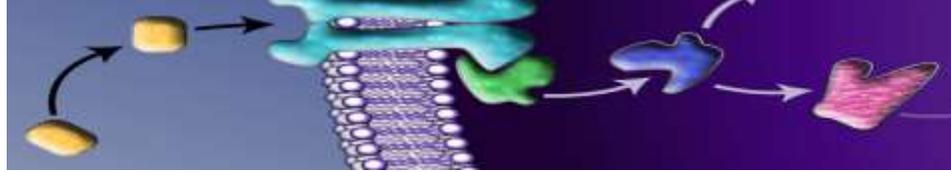
Activación de la vía MAPK en cardiomiocitos H9C2 estimulados con flagelina y el efecto del flavonoide Luteolina en su regulación

Ricardo González Salguero, Gloria Gutiérrez Venegas.

Laboratorio de Bioquímica de la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de Odontología, UNAM.

Circuito de la Investigación Científica s/n Ciudad Universitaria, C.P. 04510, Delegación Coyoacán, México D.F. Tel. 56225554. Correo electrónico: ricardo03_gs@hotmail.com

Los receptores tipo Toll 5 (TLR5) son receptores transmembranales que forman parte de la respuesta inmune innata y cuya función es reconocer unidades de flagelina, la cual forma parte de los patrones moleculares asociados a patógeno (PAMP) ligados comúnmente a las bacterias presentes en la cavidad bucal. Diversos estudios han demostrado que estos microorganismos pueden ingresar al torrente sanguíneo y provocar una infección sistémica, alojándose en sitios como el endocardio y las válvulas cardíacas, lo que da lugar a patologías como la endocarditis, caracterizada por la inducción de procesos inflamatorios. Además, se ha encontrado que diversas moléculas como los flavonoides tienen la capacidad de inhibir respuestas inflamatorias, uno de ellos, la luteolina. Por tal motivo, este estudio consiste en caracterizar la vía de señalización que se activa en células de músculo cardíaco de la línea celular H9C2 al ser expuestas a flagelina y determinar el efecto de la luteolina sobre las vías de señalización implicadas. Para este propósito se utilizaron cardiomiocitos de ratón y se trataron a una concentración de flagelina de 0.1 $\mu\text{g}/\text{mL}$ a diferentes tiempos. Se encontró que una de las vías activadas por flagelina es la vía de las proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK); mediante Western Blot se analizó la activación de ERK, p38 y JNK, hallándose un aumento en la fosforilación de manera dependiente del tiempo y de la expresión de citocinas inductoras de respuesta inflamatoria. Posteriormente se encontró que la flagelina activó a PKC α y promovió la traslocación de NF κ B. El tratamiento con luteolina inhibió los efectos de flagelina sobre la expresión de citocinas. En conclusión nuestros datos sugieren que la flagelina activa la vía de las MAPK y que la luteolina tiene efectos en la regulación de la respuesta inflamatoria.



Insulina regula la fosforilación de ERK 1/2 inducida por la activación del receptor AT₁ por Angiotensina II a través de la sobreexpresión de beta-arrestina

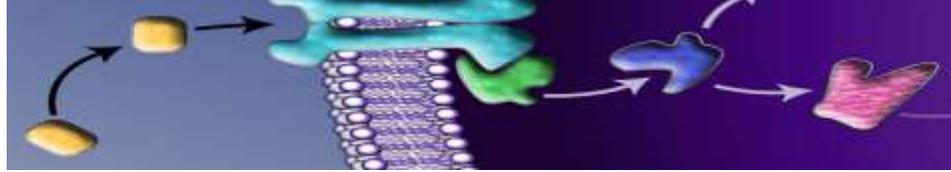
LR Jiménez-Mena, J Hernández-Aranda y JA Olivares-Reyes

Departamento de Bioquímica. CINVESTAV-IPN, Av. IPN 2508, Col. San Pedro Zacatenco, México, D.F. 07360, México. Tel.: +52(55) 5747-3951. Fax: +52(55) 5747-3391. E-mail: jolivare@cinvestav.mx

La resistencia a la insulina se caracteriza por defectos en la respuesta celular a la insulina y se acompaña de un incremento en la secreción de esta hormona como mecanismo compensador (hiperinsulinemia). La combinación de ambos factores se ha asociado al desarrollo de enfermedades metabólicas y cardiovasculares. Bajo condiciones de hiperinsulinemia, se ha reportado que la insulina incrementa la expresión y función de algunos componentes del Sistema Renina-Angiotensina (RAS); además, se ha descrito que insulina regula la expresión de beta-arrestina, una proteína adaptadora que participa en la desensibilización, internalización y señalización de los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs), incluyendo el receptor AT₁. La activación del receptor AT₁ por Ang II lleva a la activación de mecanismos de señalización dependientes de proteínas Gq/11 y beta-arrestina. En este contexto, aún no se sabe si los cambios en la expresión de beta-arrestina inducidos por la insulina modifica los mecanismos de señalización del receptor AT₁ activado por Ang II en células embrionarias de riñón de humano (HEK-293) que sobre expresan de manera estable receptores AT₁.

En este trabajo, nosotros mostramos que el pre-tratamiento con insulina incrementa la expresión de beta-arrestina1 y beta-arrestina2 de manera diferencial. Así mismo, la fosforilación de ERK 1/2 inducida por Ang II y dependiente de beta-arrestina es inhibido por el pre-tratamiento con insulina, pero no la fosforilación de ERK 1/2 inducida por Ang II y dependiente de proteínas Gq/11. Estos datos en su conjunto, nos sugieren que la insulina podría modular la función del receptor AT₁ vía la regulación de la expresión de beta-arrestina.

Proyecto apoyado por el CONACYT (Donativos 48777 y 167673) a JAOR y por beca CONACYT (185570) y beca ICYT DF (ICYTDF/SRI/62/2010) a LRJM



Mecanismos moleculares que controlan la expresión de la ciclina D1 inducida por trombina en el epitelio pigmentado de la retina.

Irene Lee Rivera, Alejandro Alvarez Arce, Edith López Hernández, Ana María López Colomé

Instituto de Fisiología Celular, UNAM, Circuito Exterior s/n, Ciudad Universitaria, México, D.F. C.P. 04510, Mexico. Tel.: +52 55 5622 5617; acolome@ifc.unam.mx

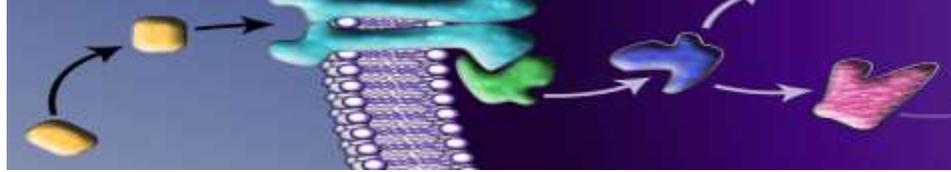
La alteración de la barrera hematorretiniana por trauma, isquemia, anoxia o desequilibrio metabólico se ha establecido como un factor determinante en el desarrollo de enfermedades oculares proliferativas, como la neovascularización subretinal, la vitreorretinopatía proliferativa (VRP) y la retinopatía diabética. El epitelio pigmentado de la retina (EPR) juega un papel central en el mantenimiento de la barrera hematorretiniana; y en condiciones patológicas, estas células activan un programa de proliferación que conduce a la formación de membranas epirretinales que generan fuerza contráctil, con el consecuente desprendimiento de la retina. Por lo anterior, el esclarecimiento de los mecanismos que regulan la proliferación de las células del EPR, podría ser clínicamente significativo.

La trombina es una proteasa de serina que, además de su función en el proceso de coagulación, se ha relacionado con la proliferación celular a través de la modulación de procesos iniciados por la activación proteolítica de los “receptores activados por proteasas” (PARs 1-4). Hemos demostrado que la trombina promueve tanto la proliferación como la migración de las células del EPR) in vitro, a través de la activación de PAR1 y la fosforilación de las MAPKs ERK1/2. Esta vía de señalamiento conduce a un incremento en la expresión de la ciclina D1, misma que controla la progresión del ciclo celular de la fase G1 a la S, esencial para la proliferación.

El objetivo de este trabajo es identificar las vías de señalamiento activadas por la trombina que conducen a la expresión de ciclina D1 en las células del EPR. Puesto que el promotor del gen de la Ciclina D1 contiene una secuencia de regulación por el factor de transcripción AP1, analizamos el efecto de la trombina sobre la expresión de los genes de c-fos y de la ciclina D1. Demostramos que la trombina activa tanto la expresión de c-fos, con la consecuente activación del factor de transcripción AP1, como la expresión del gen de la ciclina D1. Si bien la expresión de ambos genes requiere la actividad de la PI3K y las c/nPKC, la expresión de Ciclina D1 está controlada por mecanismos que difieren de aquellos que controlan la expresión de c-fos. En particular, observamos que la expresión de ciclina está determinada por la activación de la PKC α y a diferencia de c-fos, no depende de PDK1, o de Ras.

En conclusión, demostramos que, si bien la expresión de c-fos se requiere para la inducción de la expresión de la ciclina D1 por la trombina, la transcripción de ambos genes está controlada por diferentes vías de señalamiento. Estos resultados, podrían contribuir a la identificación de blancos terapéuticos específicos dirigidos al control de la proliferación del EPR característica de patologías oculares proliferativas.

Este trabajo fue financiado por los donativos IN200215 de PAPIIT-UNAM y 176347 de CONACyT a AMLC.



Las mitocondrias del sinciotrofoblasto contienen la maquinaria para la transducción de señales

Sofía Olvera-Sánchez, Oscar Flores-Herrera, Mercedes Esparza-Perusquía, Erika Gómez-Chang y Federico Martínez.

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Apartado Postal 70-159, Coyoacán 04510, México D.F. Tel.: 56 23 21 68.

E-mail: fedem@bq.unam.mx

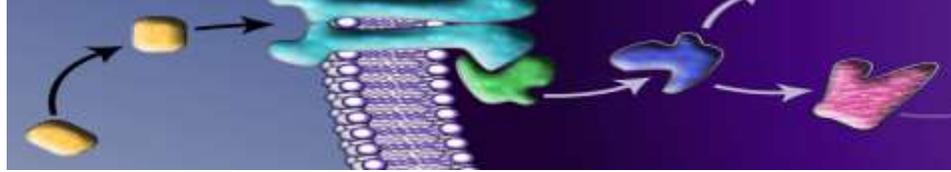
La placenta humana tiene la capacidad de producir progesterona sin una estimulación hormonal identificada hasta el momento. Sin embargo, al igual que en otros tejidos esteroideogénicos sometidos a regulación crónica, presenta una serie de eventos de fosforilación/desfosforilación asociados con las proteínas mitocondriales, así como cascadas de transducción de señales que involucran diversas cinasas que podrían estar relacionadas con la modulación de la síntesis de progesterona.

La fosforilación de proteínas mitocondriales del sinciotrofoblasto, implica la actividad de cinasas localizadas en las mitocondrias intactas y en los sitios de contacto que presentan actividad esteroideogénica. Hemos identificado a la PKA unida a una PTPD1 a través de una proteína AKAP-121 en la membrana mitocondrial, cuya inhibición provoca la disminución de la síntesis de progesterona.

Además de la actividad de PKA, las mitocondrias aisladas contienen varias proteínas fosforiladas en residuos de serina, tirosina y treonina, sugiriendo que el metabolismo de la placenta tiene una amplia actividad de cinasas. Asimismo, hemos identificado ciclasas y fosfatasa mitocondriales lo que sugiere la existencia de una vía de señalización para la fosforilación/desfosforilación de proteínas.

Para determinar la composición de esta vía, se purificaron mitocondrias y fracciones submitocondriales del sinciotrofoblasto. Se identificaron en la fracción enriquecida de membrana interna, externa y matriz mitocondrial las isoformas de adenilato ciclasa: AC3, AC5/6, AC9 y AC soluble. Proteínas fosfatasa como PP2C γ y PTPMT1 se localizaron en la fracción soluble de las células del trofoblasto, membrana interna y matriz mitocondrial, así como proteínas cinasas (PINK, MEK, Akt 1/2/3) en la fracción citosólica de las células del sinciotrofoblasto. La actividad de fosfodiesterasa (PDEs) y fosfatasa se determinó en células esteroideogénicas de coriocarcinoma de placenta (JEG-3). Las células se incubaron con inhibidores de PDE o de fosfatasa de serina/treonina. Se determinó la síntesis de progesterona por quimioluminiscencia y la fosforilación de proteínas por inmunodetección utilizando anticuerpos específicos para serina y treonina. Los resultados muestran que la síntesis de progesterona disminuye y se asocia a un cambio en el patrón electroforético de las proteínas fosforiladas, lo que sugiere una asociación entre la síntesis de progesterona y una cascada de señalización que activa la vía del cAMP-PKA.

Este trabajo fue financiado por DGAPA-PAPIIT IN211912 y CONACyT 168025

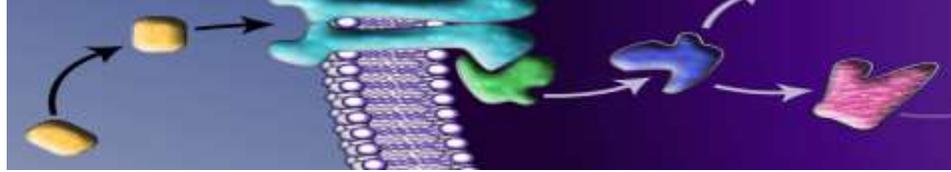


La inhibición de la proteína cinasa C modula al sistema insulina/glucosa en *Caenorhabditis elegans*.

Ivonne Sáyago-González, Daniel O Rutiaga-Carmona, Giovanni Saucedo-Morales, Santiago M Ahumada-Solórzano*. *Laboratorio de procesos celulares, Unidad de investigación básica y aplicada en microbiología (UMBA), Facultad de Ciencias Naturales, Universidad Autónoma de Querétaro.*

*Dra. Ahumada-Solórzano SM, UMBA, FCN, UAQ. *Campus Aeropuerto*, Ctra. a Chichimequillas s/n, Ejido Bolaños, Querétaro, Qro. C.P.76140, México. Teléfono 045(442)5623388. ahumada.santiaga@gmail.com

El nematodo *C. elegans* es un modelo “simple” de 25 neuronas en su sistema nervioso central y es 70% homólogo al ser humano (Corsi et al., 2015). Los adultos presentan dos formas sexuales: hermafroditas (autofertilización) y machos (0.2% población). Su ciclo de vida es relativamente corto (2 a 3 semanas); desde la eclosión del huevo hasta llegar a la etapa de maduración sexual (3 a 5 días), poniendo aproximadamente 200 a 300 huevo (Corsi et al., 2015). Presentan un sistema de acumulación de lípidos y toda la maquinaria hormonal homóloga a la del humano, por lo que metabólicamente y en vías de señalización celular también es parecido al humano. En los últimos años, la Proteína Cinasa C (nPKC) es una familia novedosa de moléculas neurosecretoras relacionadas con el sistema insulina/IGF, implicados en la resistencia a la insulina y a la diabetes (Monje et al., 2011). El principal efector es PKC-1, de la que no se conoce su participación a nivel de acumulación de lípidos y/o en la translocación de los receptores de glucosa o GLUT hacia la membrana plasmática (Ramos A, Hernández, 2009; Miguel Cruz et al., 2001). El propósito fue investigar cómo afecta la inhibición de la PKC-1 a los niveles de glucosa e insulina en *C. elegans*. Se cultivaron aproximadamente 3 hermafroditas en caja de cultivo para nemátodos NMG, preparados con 180 µl de alimento o bacteria *Escherichia coli* OP50. Se manejaron 4 grupos experimentales: control sin tratamiento (0% glucosa); vehículo (100 µl de agua desionizada); glucosa 2% y 4%. A las 2 h, se analizó el nivel de glucosa en homogenados encontrando que 4% de glucosa estimuló 3.5 veces más vs el control sin tratamiento. De igual manera al teñir lípidos en el nematodo completo se observó un mayor número de vesículas lipídicas en los tratados con 4% de glucosa vs los otros tratamientos. El tratamiento de glucosa se realizó durante 5 días como modelo hiperglucémico para luego realizar la inhibición de PKC con tamoxifén y analizar glucosa e insulina. Esperamos que los resultados permitan sugerir que la vía de señalización clásica del sistema insulina/glucosa e IGF converge con PKC-1, teniendo repercusión en la acumulación de lípidos en el modelo de estudio. Agradecimientos: CONCYTEQ; Lab. Bioquímica de Hormonas, INB, UNAM; Dr. Fausto Carbajal, Biol. Zyanya Mayoral; Drs: Juan Joel Mosqueda, Angelina Rodríguez, Carlos Saldaña, Bertha Carvajal, Fidel Landeros y a los alumnos Hugo Serrato y Sergio Aguado.



Función, fosforilación y desensibilización de los receptores LPA₁, LPA₂ y LPA₃ para el ácido lisofosfatídico.

Alcántara-Hernández Rocío, Hernández-Méndez Aurelio, Campos-Martínez Gisselle, Meizoso-Huesca Aldo y García-Sáinz J. Adolfo. Departamento de Biología Celular y Desarrollo. Instituto de Fisiología Celular, Ciudad Universitaria S/N. UNAM.

Los receptores para ácido lisofosfatídico (1-oleoil-sn-glicerol-3-fosfato) (LPA) son proteínas membranales multifuncionales que se acoplan a proteínas G y participan en una gran variedad de efectos biológicos, proliferación, incremento de la presión sanguínea, agregación plaquetaria, contracción de músculo cardíaco y músculo liso, y desarrollo por mencionar algunos.

En este trabajo obtuvimos por transfección del cDNA del LPA₂ humano y LPA₃ humano, líneas celulares C9 estables que sobreexpresan estos receptores de forma independiente, para estudiar y comparar con el LPA₁ de ratón, tanto respuestas celulares como el incremento de calcio intracelular y activación de cinasas que responden a estímulos mitogénicos de la familia de las MAPKs (ERK1/2, p38 y Akt/PKB), así como su fosforilación y desensibilización homóloga y heteróloga.

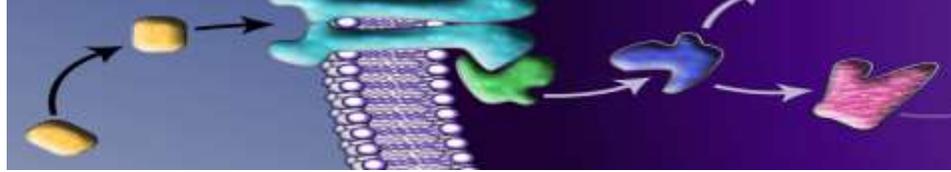
Observamos que la activación de los tres subtipos LPA₁₋₃ por LPA incrementa la concentración de calcio intracelular de forma dependiente de la concentración (EC₅₀ = 100 nM), sin embargo se requiere de una mayor concentración para la saturación del LPA₂. Observamos también diferencias claras y dependientes del tiempo, en la activación de las MAPKs usando anticuerpos que reconocen la forma fosforilada de éstas proteínas. Así, el orden de activación de las cinasas a los 5 min en presencia de LPA es: p-ERK1/2 (LPA₁ > LPA₂ > LPA₃); p-p38 (LPA₂ > LPA₃ >> LPA₁) y p-Akt/p-PKB (LPA₃ > LPA₁ ≈ LPA₂). Cuando el tratamiento es con PMA, un éster de forbol que activa a la PKC, no hay diferencias si comparamos las tres líneas celulares.

Los LPA₁₋₃ son fosforilados, de manera dependiente de la concentración y del tiempo, tanto en respuesta a su agonista, como en respuesta a PMA. Es interesante que la fosforilación del receptor LPA₂ en ambos casos requiere de mayor concentración para tener la respuesta máxima, y además se requiere de más tiempo si se trata de LPA. Los cursos temporales con PMA son similares, si comparamos la fosforilación de los receptores LPA₁₋₃.

Al estudiar la desensibilización homóloga de los tres subtipos, y midiendo la liberación de calcio intracelular, se observan diferencias en magnitud por el pretratamiento de las células con LPA 1 μM: LPA₁ > LPA₃ >> LPA₂. Es decir, el LPA₁ se desensibiliza 60% con respecto a la máxima respuesta, mientras que el LPA₃ 40% y el LPA₂ 20%. Estas desensibilizaciones no se abaten ni por acción de la Bisindolilmaleimida I (Bim I; inhibidor de PKC) ni por “down-regulation” de la PKC, resultados que sugieren la participación de cinasas distintas a la PKC.

El orden de la desensibilización heteróloga inducida por PMA es: LPA₁ ≈ LPA₃ > LPA₂. Tanto, LPA₁ como LPA₃ pierden su función ≈ 90%, mientras que LPA₂ sólo el 60%. En este caso, Bim I revierte la desensibilización totalmente del LPA₃, y sólo 80% y 70% la de los receptores LPA₁ y LPA₂. La “down-regulation” de la PKC no permite la desensibilización del LPA₁ y LPA₂. Resultados que sugieren que la PKC tiene un papel principal.

Estos resultados sugieren que los tres receptores LPA₁₋₃ son distintos en la activación de respuestas celulares (liberación de calcio intracelular y activación de MAPKs), en su fosforilación y en la desensibilización que se asocia a dicha fosforilación. El análisis *in silico* muestra que cada uno de los LPA₁₋₃ tiene un código de fosforilación específico en donde participan distintas isoformas de PKC y GRK.



Identificación y caracterización funcional de los sitios de fosforilación del receptor adrenérgico α_{1D}

Marco Antonio Alfonzo Méndez, Aurelio Hernández Méndez, Ma. Teresa Romero-Ávila y J. Adolfo García-Sáinz.

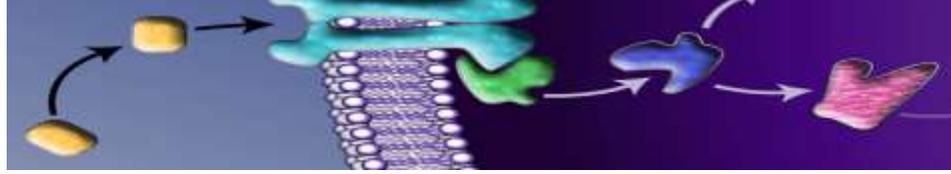
Departamento de Biología Celular y Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular, UNAM. Apartado postal 70-248, 04510, México, D.F. Tel. 56225613

malfonzo@email.ifc.unam.mx

El receptor adrenérgico α_{1D} media las acciones de la adrenalina y está involucrado en la patogénesis de la hipertensión y la hipertrofia prostática benigna. Los receptores adrenérgicos (RA) α_{1D} son miembros de la familia de receptores de siete segmentos transmembranales y ejercen su función a través del acoplamiento a proteínas G. Al estimularse con su agonista, los RA α_{1D} activan la vía de recambio de fosfoinosítidos/ Ca^{++} y las cinasas activadas por mitógenos (MAPK-ERK). Se sabe que los receptores pueden regularse por fosforilación de la tercera asa intracelular y el carboxilo terminal. Sin embargo, a la fecha, los estudios de estructura/función del RA α_{1D} son escasos. El objetivo de este trabajo fue identificar y caracterizar funcionalmente los sitios de fosforilación del RA α_{1D} . Para lo anterior, combinamos un análisis de espectrometría de masas, mutagénesis de receptores y evaluamos señalización, desensibilización y tráfico.

Encontramos un patrón de fosforilación diferencial al activar el receptor con noradrenalina (desensibilización homóloga) y con el éster de forbol TPA (desensibilización heteróloga). Dicha fosforilación se encontró específicamente en residuos de la tercera asa intracelular y el carboxilo terminal. Además, observamos que el receptor α_{1D} está fosforilado en su estado basal. Para corroborar lo anterior, se generaron mutantes del receptor sin amino $\Delta 1-79$ (ΔN), sin carboxilo $\Delta 1-79 \Delta 441-572$ ($\Delta N\Delta C$) y sin carboxilo con sustituciones por alanina (S/A) en las serinas 283, 287, 300, 323, 331, 332, 334, 341 de la tercera asa intracelular ($\Delta N-3\Delta L$). Se probó la funcionalidad de las mutantes antes descritas. Los resultados sugieren por un lado que los residuos fosforilables en la tercera asa intracelular son necesarios para el destino subcelular del receptor. Por otro lado, el carboxilo terminal se requiere para la internalización del receptor y la desensibilización de la vía de las MAP cinasa ERK. De manera contraria, la activación de la vía de recambio de fosfoinosítidos/ Ca^{++} es independiente del carboxilo terminal del receptor. Este trabajo describe por primera vez sitios involucrados en la desensibilización homóloga y heteróloga del receptor α_{1D} . Finalmente, estudios sobre el papel de los dominios funcionales del receptor, podrían ser útiles en el entendimiento de sus implicaciones fisiológicas y en el desarrollo de nuevos agentes terapéuticos.

Proyecto apoyado por CONACyT 177556



V Congreso de Transducción de Señales. OAXACA. 22-25 Septiembre, 2015

R230C como SNP candidato del transportador ABCA1 en el desarrollo de hiperglucemia

Mayra Janet Alvarez Bahena¹, Kristel Melanie Salgado Balderas¹, Carmen Garduño Pineda^{1,2}, Maritza Barranco Barreto², José Santos Ángeles Chimal², Jesús Santa Olalla Tapia¹

¹Laboratorio de Biología de Células Troncales, Unidad de Diagnóstico y Medicina Molecular, Facultad de Medicina/UAEM-Hospital del Niño y el Adolescente Morelense. ²Laboratorio de Inmunohematología y Medicina Transfusional, Facultad de Medicina/UAEM. Calle Iztaccíhuatl, esq. Leñeros S/N, Col. Volcanes, Cuernavaca, Morelos. Tel.: 329700 Ext. 3469. E-mail mjanet_ab@hotmail.com, jsa@uaem.mx.

Introducción: La interacción de apo-AI con los transportadores ABCA1 promueve el eflujo de colesterol y fosfolípidos de la célula a las lipoproteínas HDL. Adicionalmente, algunos reportes han relacionado esta interacción con la activación de moléculas de señalización, como: la proteína cinasa A (PKA), proteína cinasa C (PKC), janus cinasa (JAK), Rho GTPasa y Ca^{2+} , que modulan la actividad del transporte de lípidos por el transportador ABCA1 y algunos procesos de apoptosis e inflamación. Se propone a R230C/ABCA1 como un SNP candidato que genera cambios en la estructura del transportador ABCA1, repercutiendo en la interacción apoA1/ABCA1, la señalización subsecuente y la disfunción celular. El SNP R230C muestra una prevalencia genética en Nativos Americanos; la frecuencia en México varía entre el 8 y el 29 % (Canizales-Quintero, *et. al* 2010), ha sido relacionado con diabetes mellitus tipo 2 (Villarreal-Molina *et al* 2008), obesidad, Síndrome metabólico (Villarreal-Molina *et al* 2007), y con niveles bajos de cHDL en poblaciones mexicanas (Carlos A. Aguilar-Salinas *et al* 2011). El determinar factores genéticos que estén involucrados en la aparición de hiperglucemia podrían ser empleados como marcadores de predicción de la patología que permita establecer medidas preventivas. **Objetivo:** Determinar si la variante R230C del transportador ABCA1 está relacionada con el desarrollo de hiperglucemia. **Metodología:** Se propone realizar un estudio analítico, longitudinal, prospectivo y observacional, en el cual a partir de *Buffy Coat* de cada participante se realizó la extracción de ADN y análisis de su calidad. Se realizó la genotipificación para la determinación del SNP R230C mediante la técnica de PCR en tiempo real. Se relizará una segunda recolección de datos para evaluar la incidencia de hiperglucemia, y se realizará un análisis estadístico para determinar si existe una relación causa-efecto de hiperglucemia por la presencia del SNP. **Resultados:** El 29.9 % de la población presentó hiperglucemia, el 54 %, el 48.7 % y el 33.7 % presentó obesidad central, hipertrigliceridemia e hipoalfalipoproteinemia respectivamente. La frecuencia del SNP R230C en la población donadora participante es de 19% y de 2 % con el homocigoto C230C. Resultados preliminares muestran que los portadores del SNP R230C/C230C tienen el 46.3%, 35.2%, 48.1% y el 40.7% de hipoalfalipoproteinemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y obesidad respectivamente. Los porcentajes que corresponden a personas sin el SNP R230C son el 30.4%, 28.5%, 48.8% y 35.7 % con hipoalfalipoproteinemia, hiperglucemia, hipertrigliceridemia y obesidad respectivamente **Discusión:** Se observa una mayor frecuencia de hiperglucemia, e hipoalfalipoproteinemia en personas que presentan el SNP R230C respecto a los que no lo presentan, por lo que se propone a R230C como un SNP que podría contribuir en el desarrollo de hiperglucemia y otras patologías.

Bibliografía

- 1.-M. Teresa Villarreal-Molina *et al* 2007, "Association of the ATP-Binding Cassette Transporter A1 R230C Variant With Early-Onset Type 2 Diabetes in a Mexican Population", *Diabetes*, Vol. 56.
- 2.- Samuel Canizales-Quinteros *et al* 2010, "A functional ABCA1 gene variant is associated with low HDL-cholesterol levels and shows evidence of positive selection in Native Americans", *Human Molecular Genetics*, Vol. 19, No. 14, No. pp. 2877–2885
- 3.- Carlos A. Aguilar-Salinas *et al* 2011, "The non-synonymous Arg230Cys variant (R230C) of the ATP-binding cassette transporter A1 is associated with low HDL cholesterol concentrations in Mexican adults: A population based nation wide study", *Atherosclerosis*, Vol. 216, No. pp 146–150.1



Evaluación in vitro del potencial agonista de analogos de tiazolidin-2,4-diona como posibles agonistas duales ppar - α/γ

Emma Félix Hernández Romano¹, José Luis Madrigal Angulo², Francisco Javier Alarcón Aguilar³, Gerardo Blancas Flores³, Juan Gabriel Navarrete Vázquez², Julio Cesar Almanza Pérez³.

¹Lic. en Biología Experimental, Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa.

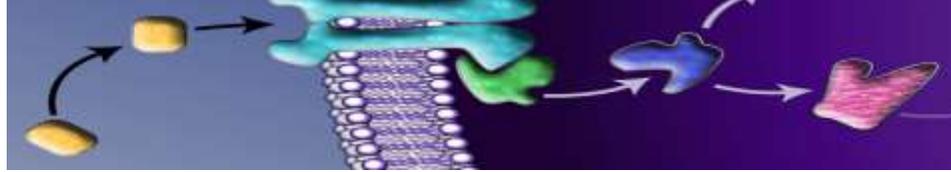
²Laboratorio de Química Farmacéutica, Facultad de Farmacia, UAEM.

³Laboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud, UAM-I.

C.P. 09340. Tel.: +52 55 58046483.

e-mail: jcap@xanum.uam.mx / j.almanza.perez@gmail.com

La diabetes Mellitus tipo II (DT2) es una de las patologías de mayor prevalencia en todo el mundo. Se caracteriza por una hiperglucemia resultante de defectos en la secreción y/o acción de la insulina o ambas. Aproximadamente el 80% de las personas con DT2 cursan o cursaron por estadios de sobrepeso u obesidad. La identificación de diversas moléculas asociadas a receptores activados por inductores de proliferación de peroxisomas (PPARs) constituye blancos terapéuticos para el tratamiento de la DT2 (PPAR-gamma) y dislipidemias (PPAR-alfa), mejorando la sensibilidad a la insulina. En este sentido, el papel actual de los agonistas duales PPAR α/γ presentan una nueva clase de fármacos con efectos antidiabéticos e hiperlipidemicos, ofreciendo una alternativa terapéutica para ambas patologías. Por lo tanto el objetivo de la presente investigación consistió en evaluar el potencial efecto agonista de compuestos sintéticos análogos a la Tiazolidin-2,4-Diona para PPAR- α y PPAR- γ . Células 3T3-L1 fueron tratadas con compuestos obtenidos a partir de dos rutas de síntesis, conservando la estructura básica del farmacoforo, tales denominados como CMG-4, CMG-5, VFK-11 y VFK-12b. La concentración ideal se determinó mediante ensayos de funcionalidad celular, utilizando la técnica de MTT. Se realizó la extracción de RNA total y el análisis de la expresión de PPAR- γ , PPAR- α y GLUT-4 mediante RT-PCR en tiempo real bajo periodos de tratamiento de 24 horas. Los resultados obtenidos mostraron que los compuestos CMG-5 y VFK-11 presentan un incremento significativo en la expresión de PPAR- γ y GLUT-4. Por otra parte los compuestos CMG-4 y CMG-5 mostraron activar marcadamente la transcripción de PPAR- γ y PPAR- α , lo cual nos permite ubicarlos como potenciales agonistas duales. Sin embargo, es necesario conducir nuevos estudios en el análisis de estos compuestos, como ensayos de acoplamiento molecular que permitan la evaluación de una activación directa sobre los receptores. Así como cuantificar el efecto de estos compuestos sobre la incorporación de glucosa y lípidos como procesos fisiológicos involucrados.



Actividad y regulación de los receptores LPA₁₋₃

Aldo Meizoso-Huesca, Rocío Alcántara Hernández, Aurelio Hernández-Méndez, Gisselle Campos-Martínez, J. Adolfo García-Sáinz.

Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México.

Dirección: Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510 México D.F.

Aldo Meizoso Huesca Teléfono: 5538990450

Correo electrónico: aldo.meizoso@gmail.com

El ácido lisofosfatídico (LPA) es un lípido bioactivo que regula importantes aspectos a nivel celular y fisiológico, como el desarrollo del sistema nervioso y eventos patológicos, como el desarrollo de fibrosis muscular, disfunciones cardíacas y cáncer.

El LPA ejecuta sus acciones a través de una subfamilia de seis receptores de siete dominios transmembranales nombrados LPA₁₋₆ (los receptores LPA₁₋₃ son los que comparten mayor identidad, [~50%]), encontrándose distribuidos de manera no uniforme a lo largo de los distintos tejidos. La expresión selectiva de subtipos particulares de receptor para cada tejido nos lleva a pensar que la actividad de éstos podría tener diferencias entre sí.

En este trabajo se estudió la función y regulación de los subtipos 1, 2 y 3 de receptores para LPA, centrándonos en su internalización y en la transactivación del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF); también se realizaron experimentos para estudiar la fosforilación y desensibilización de los receptores para LPA.

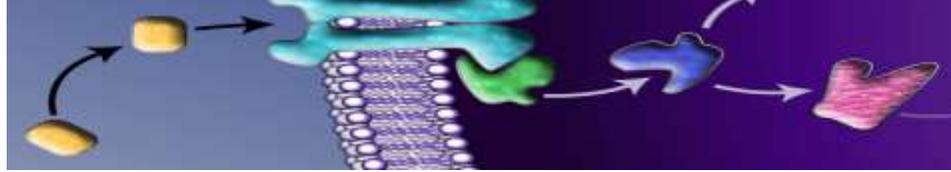
Dichos receptores fueron sobreexpresados de manera independiente fusionados en su extremo carboxilo a la proteína verde fluorescente (GFP) en la línea celular C9 (de epitelio de hígado de rata).

Para estudiar la internalización de los receptores como una posible asociación (causa/ consecuencia) de la desensibilización homóloga y de la heteróloga las células fueron tratadas con LPA y con PMA (agente activador de la proteína cinasa C). Luego de los estímulos se estudió la distribución de los receptores por medio de microscopía confocal y se comparó con un basal (células sin ningún tratamiento). Fueron encontradas diferencias interesantes entre los tres receptores con respecto a cinéticas de internalización y a la distribución celular de los receptores una vez internalizados.

Un trabajo previo del laboratorio demostró la transactivación del receptor de EGF secundario a la activación del receptor LPA₁. Se llevaron a cabo experimentos para determinar si esta transactivación ocurre en los otros dos subtipos, encontrando un comportamiento muy similar entre los tres receptores.

Los datos obtenidos nos permiten definir particularidades de cada subtipo de receptor a nivel de su actividad y regulación, dejándonos como pregunta abierta qué elementos participan en la regulación de cada receptor, para explicar las diferencias encontradas.

El trabajo realizado está apoyado por donativos del CONACyT y de PAPIIT-DGAPA-UNAM.



***Cucurbita ficifolia* aumenta la secreción de insulina debido a la liberación de Ca^{++} del retículo endoplásmico**

Beatriz Mora Ramiro^a, María Elizabeth Miranda-Pérez^b, Clara Ortega-Camarillo^d,
María del Carmen Escobar-Villanueva^c, Francisco Javier Alarcón-Aguilar^c

^a Maestría en Biología Experimental, División de Ciencia Biológicas y de la Salud (DCBS), Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa (UAM-I)

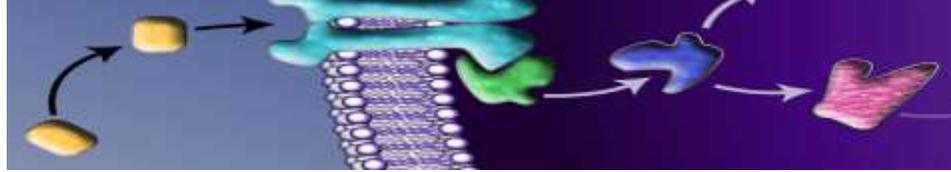
^b Doctorado en Biología Experimental, División de Ciencia Biológicas y de la Salud (DCBS), Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa (UAM-I).

^c Laboratorio de Farmacología, Departamento de Ciencias de la Salud, DCBS, UAM-I. Avenida San Rafael Atlixco, D.F., México.

^d Unidad de Investigación Médica en Bioquímica, HE, Centro Médico Nacional Siglo XXI. IMSS., Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores, Del. Cuauhtémoc, México, D.F., México (aaaf@xanum.uam.mx, Tel. 58046483)

Se ha demostrado experimentalmente que un extracto acuoso del fruto de *Cucurbita ficifolia* Bouché (*C. ficifolia*) tiene acción hipoglucemiante en diferentes modelos experimentales, incrementando las $[\text{Ca}^{++}]_i$ y aumentando la secreción de insulina. La secreción de insulina por las células β pancreáticas esta regulada por las concentraciones del calcio intracelular $[\text{Ca}]_i$. En particular, Los receptores de inositol trifosfato (IP3) del retículo endoplásmico (RE) y los canales de potasio dependiente de ATP ($\text{K}^{+}_{\text{ATP}}$) de la membrana plasmática son los moduladores principales de las $[\text{Ca}^{++}]_i$ en dichas células. Aunque se sabe que *C. ficifolia* incrementa las $[\text{Ca}^{++}]_i$, aún se desconoce de dónde proviene este ión. El objetivo de la presente investigación fue determinar si la acción secretagoga de insulina por *C. ficifolia*, debido a un incremento en las $[\text{Ca}^{++}]_i$, involucra la participación de los $\text{K}^{+}_{\text{ATP}}$ y/o de los receptores IP3 en células RINm5F

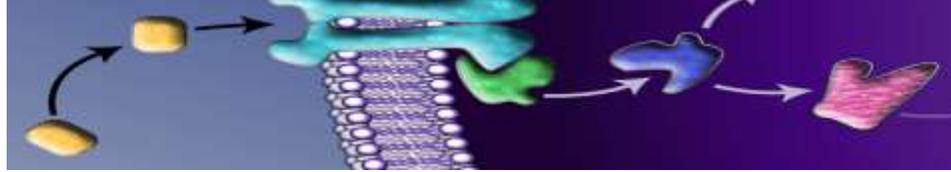
El extracto acuoso de *C. ficifolia* fue estandarizado con base en su contenido de D-quiró Inositol (DQI). Las células RINm5F fueron incubadas con 50, 100, 200 y 400 μM de DQI contenido en el extracto acuoso de *C. ficifolia*. Se midieron las $[\text{Ca}^{++}]_i$ y la secreción de insulina. Se realizaron curvas concentración-respuesta con: 1) diazóxido (100, 200, 400, 800 y 1000 μM) más *C. ficifolia*: 2) 2-APB (50, 100 y 200 μM) más *C. ficifolia*. Las $[\text{Ca}^{++}]_i$ se midieron mediante el reactivo Fluo-4AM. Las imágenes obtenidas en el microscopio confocal (Zen-Sp1 ZEISS) se analizaron con el programa ImageJ. El análisis estadístico se realizó mediante un ANDEVA, seguido de una prueba complementaria de Tukey-Kramer ($p < 0.05$). Los resultados mostraron que las $[\text{Ca}^{++}]_i$ aumentan en un 300% con 200 μM de DQI contenido en el extracto acuoso de *C. ficifolia*, así como aumento de 1.5 veces en la secreción de insulina ($p < 0.05$). La curva concentración-respuesta con diazóxido más *C. ficifolia* redujo en un 50% las $[\text{Ca}^{++}]_i$, sugiriendo un antagonismo no competitivo. Por otro lado, 2-APB más *C. ficifolia* no redujeron la liberación máxima de las $[\text{Ca}^{++}]_i$, observándose un efecto aditivo. Los resultados sugieren que la acción secretagoga de insulina por *C. ficifolia* involucra la liberación de Ca^{++} proveniente del RE.



Captura de la acción del AMPc en el espacio: activación de los receptores A_{2A} y A_{2B} por la adenosina en hepatocitos.

Raquel Guinzberg Perrsuquía ¹, María Magdalena Vilchis-Landeros ¹, Antonio Díaz-Cruz ², Héctor Riveros Rosas ¹ y Enrique Piña Garza¹. ¹Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, ² Departamento de Nutrición Animal y Bioquímica, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia. Universidad Nacional Autónoma de México Apdo. Postal 70159 (UNAM), México D.F. 04510, México. Tel: 52 55 56232510. epgarza@servidor.unam.mx

Los receptores A_{2A} y A_{2B} de adenosina (Rado), generan un aumento en los niveles intracelulares de AMPc, así como la estimulación de la ureagénesis, la gluconeogénesis y la glucogenólisis en hepatocitos aislados de rata. La meta de este trabajo es definir las rutas particulares de señalización para ambos Rado. En membranas plasmáticas de hepatocitos (MPH), se estimuló selectivamente a los receptores A_{2A} y A_{2B} y se midió el AMPc sintetizado, la actividad de la proteína quinasa activada por AMPc (PKA) y la proteína intercambiadora de nucleótidos de guanina activada por el AMPc (Epac). Se identificaron dos complejos multiproteicos, un complejo que responde exclusivamente a la estimulación de A_{2A} y está conformado por la adenilil ciclasa (AC6) unida a la AKAP5, el cual activa la PKA a una velocidad mayor a la que es degradado por la fosfodiesterasa 3A (PDE3A). El otro complejo responde a la estimulación de A_{2B} y está integrado por la AC5 unida a una AKAP10, que sintetiza AMPc, el cual activa la Epac a una velocidad mayor a la que es degradado por la PDE3B. Después de la activación específica de cada complejo con su agonista selectivo, se observa que más del 99% del AMPc recién sintetizado permanece unido a la MPH ya que es recuperado en dichas membranas al ser centrifugadas, y no difunde al sobrenadante. Asimismo, y en correspondencia con los datos obtenidos en MPH, encontramos que en la ureagénesis, la gluconeogénesis y la glucogenólisis en las células hepáticas, la respuesta a la activación de los Rado A_{2A} es a través de la PKA y para los Rado A_{2B} la vía utilizada es Epac. Este trabajo demuestra que el AMPc no difunde, y no abandona el sitio específico de la membrana donde se sintetiza. La compartimentalización de una señal explica la precisión para dar una respuesta exclusiva y propia a cada señal que la genera. En consecuencia proponemos que existen tantas mini-pozas de AMPc como receptores presentes en cada célula, siempre y cuando los receptores permanezcan integrados en sus respectivos macro-complejos proteicos. Apoyado por CONACYT 166733 y DGAPA, RT203414.



Interacción entre receptores acoplados a proteína G en neuronas estriatales en un modelo murino de la Enfermedad de Parkinson

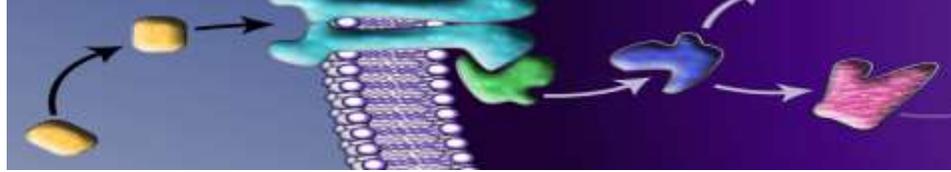
Ernesto Alberto Rendón-Ochoa, Teresa Hernández-Flores, Omar Hernández-González, María Belén Pérez-Ramírez, Marcela Palomero-Rivero, Rene Drucker-Colin, Elvira Galarraga Palacios, José Bargas Díaz*

División de Neurociencias, IFC. Universidad Nacional Autónoma de México. Distrito Federal, México 04510. * División de Neurociencias, IFC. Universidad Nacional Autónoma de México. Distrito Federal, México, 04510. 56225615. jbargas@correo.ifc.unam.mx

El “modelo de las dos vías” de los ganglios basales (BG) propone que la vía directa facilita, mientras que la vía indirecta inhibe la ejecución de los movimientos. La mitad de las neuronas estriatales de proyección (NEPs) pertenecen a la vía directa (dNEPs), y la otra mitad a la vía indirecta (iNEPs). Las dNEPs expresan el receptor a dopamina (DA) tipo D_1 , mientras que las iNEPs expresan el receptor a DA tipo D_2 . Los receptores D_1 facilitan el disparo neuronal, mientras que los receptores D_2 reprimen el disparo neuronal, debido en parte, a la facilitación o reducción, respectivamente, de la corriente de calcio Ca_v1 . La adenosina es un transmisor que actúa a través de receptores tipo A_1 , localizado en ambos tipos neuronales, y receptores A_{2A} , localizados preferentemente en las iNEPs. El receptor A_1 en las NEPs reduce las corrientes de calcio tipo $Ca_v2.2$, incrementando la excitabilidad neuronal. Los receptores A_{2A} aumentan las corrientes de calcio tipo Ca_v1 , incrementando la excitabilidad neuronal. Sin embargo, los receptores A_{2A} requieren la previa ocupación de los receptores A_1 para modular las corrientes de calcio. En este trabajo nos preguntamos si otro tipo de receptor también facilita la activación del receptor A_{2A} . Mediante fijación de voltaje en célula entera se encontró que la activación de los receptores tipo D_2 también facilita la acción de los receptores A_{2A} . Estas interacciones (A_1 - A_{2A} y D_2 - A_{2A}) se preservan en un modelo murino de la Enfermedad de Parkinson (EP). Sin embargo, este resultado predice que tanto la L-DOPA como los agonistas dopaminérgicos utilizados en la clínica disminuirían la acción terapéutica de los antagonistas de los receptores A_{2A} .

IMPULSA03, DGAPA-UNAM IN202814, IN202914 and CONACYT 154131

Financiamiento: IMPULSA03, DGAPA-UNAM IN202814, IN202914 y CONACYT 154131.



Los Receptores α_{1B} -Adrenérgicos se asocian de forma diferencial con las Proteínas Rab durante el proceso de desensibilización Homóloga y Heteróloga

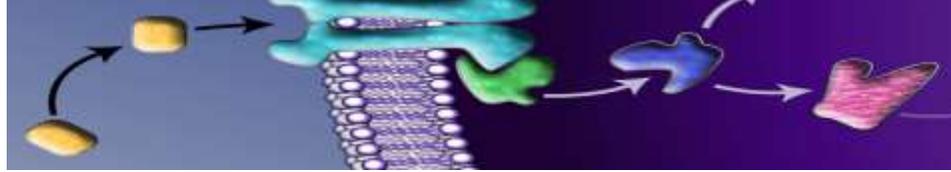
Ma.Teresa Romero-Ávila¹Jean A. Castillo-Badillo^{1a}, Omar B. Sánchez-Reyes¹, Marco A. Alfonzo-Méndez¹, M., Guadalupe Reyes-Cruz², J. Adolfo García-Sáinz¹ J. Adolfo García Sáinz Instituto de Fisiología Celular UNAM Ap. 70-248 México D.F. 04510 email: agarcia@ifc.unam.mx Teléfono (+52) (55) 56225613

¹ Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. ² Departamento de Biología Celular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional-CINVESTAV, ^a Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"- Universidad Nacional Autónoma de México (CIC-UNAM),

El proceso de internalización de los receptores puede ser dirigido por la estimulación del agonista o por otros estímulos. Este proceso se lleva a cabo en la célula en cuestión de minutos y contribuye al proceso de desensibilización de la respuesta.

Las proteínas Rabs constituyen una familia de GTPasas que controlan el proceso de endocitosis, el tráfico vesicular y la fusión de los endosomas con otros organelos. Se han descrito alrededor de 50 miembros de estas proteínas, entre sus principales características está que muestran una distribución diferencial sobre la superficie de varios organelos. Por ejemplo Rab 5 controla el tráfico desde la membrana plasmática a los endosomas tempranos mientras que Rab 4 y Rab 11 regulan el reciclamiento rápido y lento desde los endosomas tempranos hacia la membrana plasmática, respectivamente. Las Rab 7 y Rab 9 regulan el tráfico desde los endosomas tardíos a los lisosomas y el reciclamiento hacia el trans-Golgi. En este trabajo se exploró la posibilidad de que durante los procesos de internalización del receptor α_{1B} -adrenérgico inducidos por su agonista (homóloga) y por estímulos no relacionados (heteróloga), se encontraran involucradas diferentes proteínas Rab. Para ello se utilizó la técnica de (FRET) empleando los receptores α_{1B} -adrenérgicos unidos a la proteína Roja Fluorescente, DsRed, y las diferentes proteínas Rab unidas a la proteína Verde Fluorescente, GFP. Al estimular los receptores α_{1B} -adrenérgicos con norepinefrina los receptores interaccionan con las proteínas presentes en endosomas tempranos, Rab 5, Rab,4 y Rab 11, pero no con los endosomas tardíos como Rab 9 y Rab 7. En cambio con la estimulación con la esfingosina 1 fosfato, se induce una rápida, transitoria y relativamente pequeña interacción de los receptores α_{1B} -adrenérgicos con Rab 5. En contraste se produce una pronunciada y sostenida con Rab 9. Ésta interacción también se observa con Rab 7. Es importante resaltar que se requiere la actividad de GTPas de las proteínas Rab, como se demuestra en los ensayos de FRET realizados con las mutantes dominantes negativas de las proteínas Rabs. Estos datos indican que los receptores α_{1B} -adrenérgicos son dirigidos a diferentes caminos en la formación de vesículas endocíticas dependiendo del tipo de desensibilización que se promueva.

Trabajo apoyado por el CONACyT y DGAPA.



Polimorfismos en PPAR γ y el desarrollo de dislipidemias

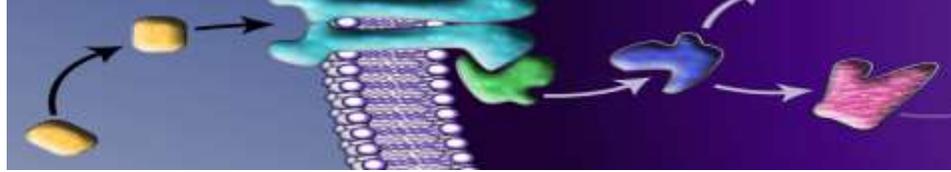
Kristel Melanie Salgado Balderas*¹, Mayra J. Alvarez Bahena¹, Carmen Garduño Pineda², Maritza Barranco Barreto², Gabriel Guillén Solís, José Santos Ángeles Chimal¹, Jesús Santa-Olalla Tapia**¹.

¹Laboratorio de Biología de Células Troncales, ²Laboratorio de Inmunoematología y Medicina Transfusional, Facultad de Medicina UAEM, Iztaccíhuatl esq. Leñeros s/n, Col. Los Volcanes Cuernavaca, Mor. CP 62350.

*melanik_@hotmail.com, **jsa@uaem.mx, 7773297000 Ext. 3469

Palabras clave: PPAR γ , dislipidemias.

Introducción: Los PPARs son factores de transcripción que pertenecen a la familia de receptores nucleares activados por ligandos. Existen tres isotipos de PPARs: PPAR α , PPAR β y PPAR γ , los cuales se diferencian por patrones de expresión de tejido específico. PPAR γ es expresado predominantemente en tejido adiposo y es activado por ácidos grasos y derivados, o bien, por fármacos hipolipemiantes, anti-inflamatorios o sensibilizadores de insulina. Genes blanco de adipocitos que han sido descritos son LPL, FATP, PEPCCK, ACS, entre otros, lo que sugiere que PPAR γ está involucrado en pasos críticos de acumulación de lípidos, lipogénesis, gliceroneogénesis y esterificación de ácidos grasos. Se han descrito mutaciones en PPAR γ relacionados con el desarrollo de obesidad, resistencia a insulina, DT2, hipertensión, niveles elevados de triglicéridos y bajos niveles de HDL. **Objetivo:** Identificar polimorfismos en el gen PPAR γ y establecer su asociación con el desarrollo de dislipidemias en sujetos obesos. **Métodos:** Buffy coat fue obtenido del banco de sangre del Hospital ISSSTE de Cuautla, Mor., del cual se purificó ADN mediante la técnica de fenol/cloroformo. La calidad de las muestras se determinó mediante la evaluación de la pureza, rendimiento, integridad y capacidad de amplificación. El diseño de los oligos específicos para un sitio del dominio de transactivación del gen PPAR γ fue realizado en el software *Oligo calculator* de acuerdo a los criterios establecidos. Se realizó una PCR con el kit "Phusion Blood Direct" siguiendo las recomendaciones del fabricante, de muestras de individuos con obesidad: con y sin dislipidemias (grupos a evaluar). Posteriormente, se realizó la secuenciación de las muestras. El análisis de asociación será realizado con el software STATA. Finalmente, se hará un análisis bioinformático para determinar los efectos que presentan los polimorfismos asociados a dislipidemias, con la estructura y función de PPAR γ . **Resultados:** La prevalencia de dislipidemias en la población de 456 individuos de este estudio fue de 79.2%, en hombres fue de 82.6% y en mujeres el 69.2%. Hemos evaluado 15 de 30 muestras de los grupos a evaluar, donde se han identificado 45 probables polimorfismos. Dos de éstos son el cambio de T>G en la posición 96809 en dos sujetos con triglicéridos de 429 mg/dl y 183 mg/dl; y el cambio reportado de G>A en la posición 96926 (Val52Ile) en un sujeto con triglicéridos de 183 mg/dl. **Perspectivas:** La identificación de polimorfismos en el gen PPAR γ nos permitirá predecir cambios en su estructura, función y regulación transcripcional que puedan estar vinculados con el desarrollo de dislipidemias.



Efectos No Transcripcionales de la Testosterona en Células Musculares C2C12

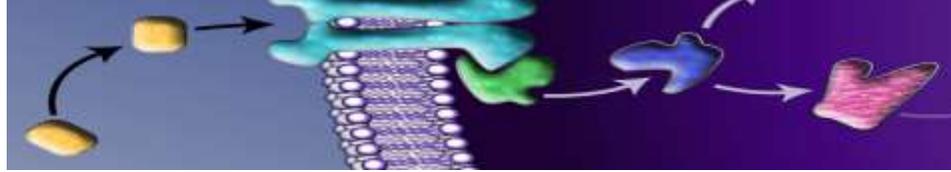
Dennys Paola Ferreyra-Picazo, Fernanda Elizabeth Zúñiga-Aragón, Judith Hernández-Aranda y *Jesús Alberto Olivares-Reyes.

Departamento de Bioquímica, Laboratorio de transducción de señales CINVESTAV-IPN, C.P 07360, México, D.F. * jolivare@cinvestav.mx, Tel: 55-5747-3951.

Recientemente se ha encontrado que los efectos de testosterona pueden ser mediados por dos mecanismos de acción diferentes, la vía clásica de acción de la testosterona y la no clásica. En la llamada "vía clásica" la testosterona se une a su receptor de andrógenos citosólico (AR), miembro de la superfamilia de receptores nucleares, que funcionan como factores de transcripción activados por ligando. Una vez activados, estos receptores se unen al ADN y activan la expresión de genes diana. En la vía "no clásica" o no transcripcional, se propone que la testosterona se une a receptores de la membrana plasmática e induce la activación de cascadas de señalización intracelular mediadas por la activación de ERK1/2. Sin embargo, la naturaleza precisa del AR de membrana sigue siendo muy controversial. Evidencias experimentales sugieren que el receptor de membrana pertenece a la familia de receptores acoplado a proteínas G (GPCR), también existen evidencias de que el AR citosólico se transloca a la membrana asociándose a esta para mediar las acciones no genómicas de la testosterona.

Para determinar la acción de la testosterona en la línea celular de músculo esquelético de ratón C2C12, se evaluaron las respuestas celulares a través de la activación de proteínas involucradas en las acciones no genómicas. Por otra parte se pretende identificar si estas acciones son promovidas en respuesta a la vía clásica de los AR o a un AR de membrana. El trabajo realizado nos ha permitido caracterizar la respuesta de la testosterona, la cual induce la fosforilación (activación) de ERK1/2, pero no la de Akt, en función del tiempo y la concentración, efecto que puede atribuirse a la vía rápida de acción ya que el mismo se observa en tiempos menores a 120 minutos de estímulo con testosterona. Esta respuesta es coherente con su mecanismo no clásico de acción observado en otros tipos celulares; sin embargo falta dilucidar el mecanismo por el cuál se lleva a cabo ésta activación.

Proyecto parcialmente apoyado por el CONACYT (167673) a JAOR y por una beca CONACYT a DFPF (No. 263882)



Efecto de la infusión de *Amphipterygium adstringens* sobre la línea celular HeLa y su análisis fitoquímico

Hernández Reyes Araceli Maribel, Perales Avila Alejandro Josué, Martínez Jiménez Luis Antonio, Torres Corioriles Edgar Iván

Facultad de Estudios Superiores Zaragoza

FES ZARGOZA Campus II, Batalla 5 de Mayo s/n esq. Fuerte de Loreto, Col. Ejército de Oriente C.P 09230.

ia.alex_j_perales@hotmail.com, Tel.57736336; cel:5533991001.

Los antineoplásicos que son utilizando para el tratamiento del cáncer muestran efectos secundarios, por lo cual, una de las alternativas que se tiene es el uso de la medicina tradicional con el fin de encontrar compuestos anticancerosos.

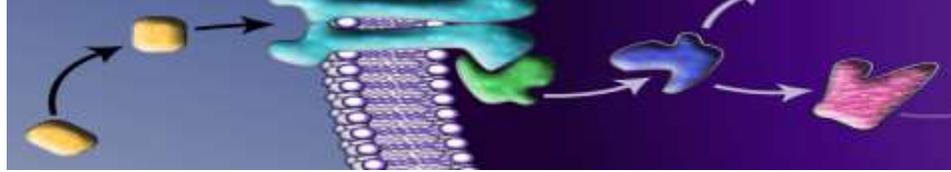
La corteza de *Amphipterygium adstringens* Schiede (Julianiaceae), conocida tradicionalmente como cuachalalate es usada en la medicina tradicional Mexicana para tratar múltiples enfermedades como úlceras gástricas, cáncer gastrointestinal, enfermedades de las encías, cicatrizante de heridas y otras condiciones inflamatorias.

El objetivo de este trabajo fue evaluar la actividad antiproliferativa de la infusión de esta corteza en la línea celular HeLa (cáncer de cérvix).

La corteza fue previamente colectada e identificada, para después realizar la infusión y determinar sus compuestos por Cromatografía de Capa Fina y liofilizar para determinar su concentración real.

Para evaluar la proliferación las células fueron cultivadas en placas de cultivo de 96 pozos con medio RPMI suplementado con SFB al 10%, usando Camptotecina como fármaco de referencia. Las células fueron incubadas a 37° C con diferentes concentraciones de la infusión < 20% (0.6, 1.2, 2.4, 4.8, 9, 13 y 19), se evaluó la proliferación por el método colorimétrico cristal violeta y se determinó una dosis media de inhibición (IC50). Se utilizó esta dosis para evaluar el efecto en el ciclo celular por citometria de flujo.

La infusión presenta un efecto dosis respuesta iniciando desde las dosis más bajas empleadas en este estudio, por otra parte, el ciclo celular se ve afectado en la fase G2/M, indicando un posible efecto citoestático.



La Trombina promueve la liberación de glutamato en células del epitelio pigmentado de la retina.

Edith López, Irene Lee, Ana María López Colomé.

Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México. Ciudad Universitaria, 04510 México D.F., Apartado postal 70-253. Teléfono: 5622 5617. Correo electrónico: acolome@ifc.unam .mx

El epitelio pigmentado de la retina (EPR) es una monocapa de células altamente especializada localizada entre la retina neural y la coroides. El EPR se diferencia tempranamente durante el desarrollo embrionario; si bien sus células permanecen quiescentes, la proliferación de las mismas puede activarse en algunos estados patológicos. La Vitreorretinopatía Proliferativa (VRP) se caracteriza por la proliferación descontrolada del EPR que lleva a la formación de membranas colágeno-celulares sobre ambas superficies de la retina que al contraerse provocan el desprendimiento de la retina y el desarrollo de ceguera. Se ha propuesto que la alteración de la barrera hematorretiniana (BHR) promueve el desarrollo de la VRP, debido a la interacción de las células del EPR con componentes del suero sanguíneo, entre ellos, la trombina. La trombina es una proteasa multifuncional de serina que interviene en una amplia gama de procesos celulares como la proliferación, diferenciación y supervivencia celular en diversos tipos de células, incluyendo el EPR. Estudios clínicos han identificado un incremento en la concentración de glutamato (GLU) y en la actividad de la trombina en el humor vítreo de pacientes con padecimientos que conllevan el desprendimiento de la retina. Al respecto, hemos demostrado que la trombina induce la proliferación del EPR a través del incremento en la expresión de ciclina D1. Adicionalmente, hemos demostrado que el GLU induce la proliferación del EPR a través de vías de señalización activadas por los receptores metabotrópicos del grupo I y la entrada de calcio a través de los receptores de tipo NMDA. En este trabajo se analizó el efecto de la trombina sobre la liberación de GLU en células de EPR de rata en cultivo primario con objeto de establecer si existe una relación causa-efecto entre la inducción de la proliferación del EPR por trombina y la promovida por glutamato, o si se trata de procesos independientes. Los resultados demuestran que en células de EPR de rata cultivadas en condiciones fisiológicas: 1) La trombina promueve significativamente la liberación de glutamato. 2) Este efecto es específico, dado que depende de la dosis de trombina y se inhibe por la Hirudina, quelante de la trombina, y por el inhibidor de la actividad catalítica de la trombina, PPACK. 3) La liberación de glutamato estimulada por trombina se inhibe significativamente por BAPTA-AM, lo que indica que requiere un incremento del calcio intracelular procedente de pozas endógenas, posiblemente el retículo endoplásmico. Dado que la trombina induce el incremento de la concentración intracelular de calcio, estos resultados sugieren que la trombina y el glutamato podrían ejercer un efecto sinérgico en la promoción de la proliferación en patologías que alteran la BHR. Trabajo financiado parcialmente por los donativos 176347 de Conacyt y IN200215 de PAPIIT/UNAM a AMLC.



Glicina regula la vía TNF- α /NF- κ B en adipocitos

Wendoline Rosiles Alanis¹, Erika Contreras Nuñez¹, Gerardo Blancas Flores², Julio Cesar Almanza Pérez², Miguel Cruz Lopéz³, Rubén Román Ramos², Francisco Javier Alarcón Aguilar².

¹Posgrado en Biología Experimental, DCBS, UAM-Iztapalapa.

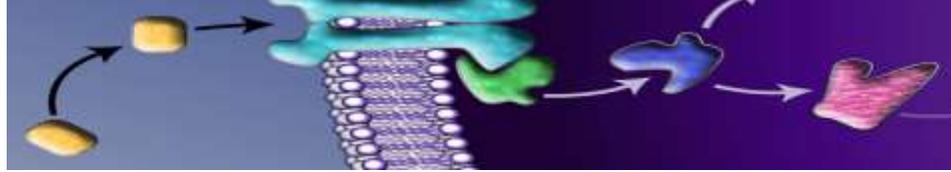
²Lab. Farmacología, Depto. Ciencias de la Salud, DCBS, UAM-Iztapalapa.

³UIM en Bioquímica, Hospital de especialidades, CMNSXXI, IMSS.

Universidad Autónoma Metropolitana unidad Iztapalapa, Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, México, D.F, C.P.09340 Apdo. Postal 555-320-9000, Tel: 5804-4880 y 5804-4883. E-mail: wendie04@hotmail.com

La glicina, aminoácido no esencial y de estructura simple, ha demostrado ser un protector celular. En estudios *in vitro* e *in vivo*, la glicina se ha asociado con la disminución del proceso inflamatorio sistémico, ya que disminuye la expresión y secreción de citocinas proinflamatorias, mientras que aumenta las antiinflamatorias. Los factores que desencadenan la inflamación típicamente son regulados por el factor de transcripción NF- κ B. En adipocitos 3T3-L1 se ha reportado que la glicina disminuye la actividad de este factor transcripcional mediante el incremento de la expresión de su inhibidor. Sin embargo, aún se desconocen los efectos de la glicina sobre otros puntos de regulación de la vía TNF- α /NF- κ B. Por lo tanto, el objetivo del presente trabajo fue determinar si la glicina altera la activación de NF- κ B en adipocitos 3T3-L1.

Se utilizaron adipocitos 3T3-L1, los cuales se incubaron con TNF- α (5 ng/mL, 30 min), BAY (10 μ M, un inhibidor de NF- κ B, 30 min) y pretratamientos con glicina (10 mM, a 15, 30, 45 min, 1, 2 y 4 h). Al final de los tratamientos se extrajo la proteína nuclear y citoplasmática para la detección de proteína-quinasa (IKK- α) por la técnica de Western Blot. Se realizó la extracción de RNAm para la cuantificación de citocinas (IL-6 y TNF- α) por RT-PCR. Los datos se analizaron mediante un análisis de varianza seguido de una prueba complementaria (Tukey-Kramer), con un nivel de significancia del 95%. Los resultados mostraron que la glicina aumenta la cinasa IKK- α , regulando la fosforilación de NF- κ B y disminuyendo la expresión de IL-6 y TNF- α . Estos resultados apoyan la idea de que en la acción antiinflamatoria de la glicina participa la vía TNF- α /NF- κ B, disminuyendo la activación de NF- κ B, regulando la expresión de citocinas proinflamatorias y disminuyendo el proceso inflamatorio crónico.



El ácido palmítico induce resistencia a la insulina por disminución en la expresión de la proteína SERCA en células HUVEC-CS.

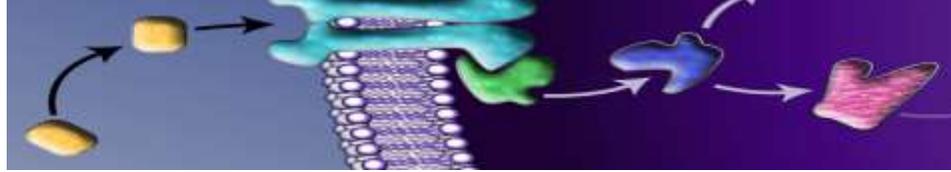
José Gustavo Vázquez-Jiménez, Judith Hernández-Aranda, Agustín Guerrero-Hernández, Jesús Alberto Olivares-Reyes*. Departamento de Bioquímica, CINVESTAV-IPN, C.P 07360, México, D.F. *jolvivare@cinvestav.mx, Tel: 55-5747-3951

La resistencia a la insulina es un estado sistémico donde los efectos biológicos de la hormona están disminuidos; se manifiesta como una disminución en la captación de glucosa por el músculo esquelético y tejido adiposo, además de alteraciones en el metabolismo de lípidos y azúcares en el tejido hepático, entre otros [1]. Recientemente se ha propuesto que el estrés del retículo juega un papel importante en la génesis de la resistencia a la insulina, y que la bomba SERCA reduce el estrés del retículo [2], por tal motivo hemos estudiado el papel de SERCA en el estado de resistencia a la insulina, usando como elemento inductor de la misma al ácido palmítico en una línea celular inmortalizada de células endoteliales de cordón umbilical (HUVEC-CS). La incubación por 8 horas de estas células con concentraciones submilimolares de ácido palmítico indujo resistencia a la insulina, debido a que se disminuyó la capacidad de esta hormona de activar la cinasa Akt, elemento esencial de la vía de transducción de la insulina. Por otro lado, el ácido palmítico indujo un efecto bifásico en la bomba SERCA, favoreciendo un incremento en expresión como mecanismo inicial y posteriormente una disminución de su expresión, efecto que fue dependiente del tiempo de incubación y que no se presentó al realizar incubaciones con el ácido graso insaturado palmitoleico. De manera interesante, encontramos que el ácido palmítico induce estrés del retículo, puesto que se fosforila PERK, uno de los 3 sensores de estrés del retículo y además se activó la cinasa JNK, un elemento efector del estrés del retículo que participa en el estado de resistencia a la insulina. Para probar si el incremento inicial de SERCA es una respuesta secundaria al estrés de retículo [3], utilizamos actinomicina-D (inhibidor de la transcripción), previo a la incubación de ácido palmítico; nuestros resultados muestran que actinomicina inhibió el incremento en la expresión de la bomba SERCA inducido por el ácido palmítico, lo que nos hace suponer que las células endoteliales incrementan la expresión de SERCA para contrarrestar el estrés del retículo inducido por el ácido palmítico. Con la finalidad de determinar el papel que juega la bomba SERCA en nuestro modelo celular, las células HUVEC-CS fueron transfectadas con el vector pEF1/His-A-hSERCA2b. La sobreexpresión de la bomba disminuyó la resistencia a la insulina inducida por el ácido palmítico. Lo anterior muestra que el ácido palmítico induce resistencia a la insulina en la células endoteliales vía la disminución de la expresión de la bomba SERCA.

[1] C. De Luca and J. M. Olefsky, "Inflammation and insulin resistance," vol. 582, pp. 97–105, 2008.

[2] S. Fu, S. M. Watkins, and G. S. Hotamisligil, "The role of endoplasmic reticulum in hepatic lipid homeostasis and stress signaling.," *Cell Metab.*, vol. 15, no. 5, pp. 623–34, May 2012.

[3] C. Caspersen, P. S. Pedersen, and M. Treiman, "The sarco/endoplasmic reticulum calcium-ATPase 2b is an endoplasmic reticulum stress-inducible protein.," *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 29, pp. 22363–72, Jul. 2000.



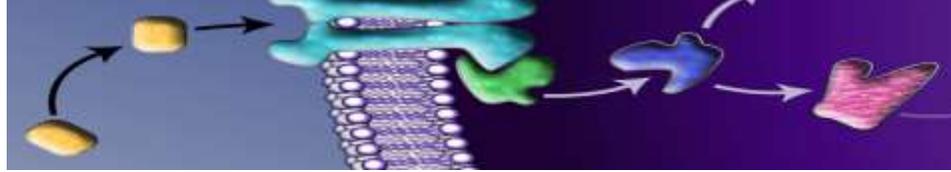
El receptor sensor de calcio (CaSR) regula la secreción de factores quimiotácticos a través de la GTPasa Rab 27

Cesar Zavala Barrera¹, José Vázquez Prado² y Guadalupe Reyes Cruz^{1*}.

Departamentos de Biología Celular¹ y Farmacología², Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, 07000 México, D.F., México.
*guadaluper@cell.cinvestav.mx

El receptor sensor de calcio (CaSR) es un receptor acoplado a proteínas G (GPCR) con mayor número de mutaciones en su secuencia de aminoácidos en pacientes con cáncer de acuerdo a la base de datos COSMIC. Su sobreexpresión y su función alterada contribuyen a la progresión del cáncer. En el cáncer de mama, el CaSR se une principalmente a la proteína Gs y promueve un incremento en la producción y secreción del péptido relacionado a la hormona paratiroidea (PTHrP). Recientemente, en nuestro laboratorio, se demostró que la secreción de factores quimiotácticos y angiogénicos promovida por el CaSR en las células de cáncer de mama altamente metastásicas MDA-MB-231 se lleva a cabo de manera diferencial con respecto a células normales MCF-12A. Por otro lado, la secreción de proteínas y factores está regulada principalmente por las proteínas Rabs secretorias como la Rab 3, Rab 27A y B, Rab 26 y Rab 37. De las cuales la Rab 27 tiene una distribución ubicua y se ha visto involucrada en la regulación del crecimiento, invasión y metástasis de tumores. El aumento de la expresión de la proteína Rab27B se ha asociado con mal pronóstico, en pacientes con cáncer de mama. Tomando en cuenta que el CaSR promueve la secreción de factores angiogénicos y quimiotácticos de manera diferencial y que la secreción de proteínas está regulada por un miembro de la familia de proteínas Rab nos preguntamos si las proteínas Rab 27 promueven la secreción de factores quimiotácticos en células de cáncer de mama y estos a su vez promuevan la migración endotelial conllevando así a la formación de nuevos vasos sanguíneos. En este trabajo, encontramos que al coexpresar al CaSR con Rabs en células HEK-293 el patrón de secreción de los factores quimiotácticos es diferente: la sobreexpresión de la Rab27A o la Rab27B promueven la secreción constitutiva de factores quimiotácticos. Además la activación del CaSR lleva a la inhibición de la secreción de factores quimiotácticos. Es decir, en condiciones no estimuladas hay mayor secreción de factores quimiotácticos que en condiciones de estímulo con Ca^{2+} y un modulador alostérico positivo R-568. Importantemente, el mismo patrón de secreción se repite en las células MDA-MB-231, que expresan al CaSR de manera endógena si sobreexpresamos las proteínas Rab secretorias 27A y 27B. Para demostrar que éste efecto fue provocado por la presencia del receptor inhibimos al CaSR con un modulador alostérico negativo (NPS2143) y encontramos que tanto la secreción constitutiva como la secreción regulada por activación del CaSR se disminuye por acción del modulador negativo. Por otro lado la sobreexpresión de la proteína Rab3 no ejerce ningún efecto en la secreción de factores quimiotácticos en las células HEK-293 y MDA-MB-231. Nuestros datos indican que la secreción de factores quimiotácticos promovidos por el CaSR en las células HEK-293 y en las células MDA-MB-231 es regulada por las proteínas Rab27.

Este proyecto fue apoyado por los siguientes donativos: CONACYT # 240119, Fundación Miguel Alemán, A.C. y por la beca CONACYT # 555303 (C Z-B).



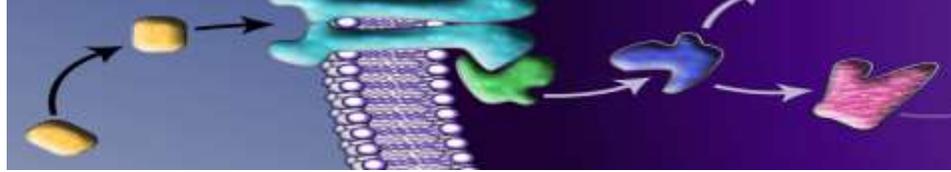
Papel de la Activación del Receptor Tipo 2 del Factor Liberador de Corticotropina (CRF₂R) en la Regulación de la Sensibilidad a la Insulina en Células Musculares

Fernanda Elizabeth Zúñiga Aragón, Dennys Paola Ferreyra Picazo, Judith Hernández-Aranda y Jesús Alberto Olivares Reyes*. Departamento de Bioquímica, CINVESTAV-IPN, A.P. 14-740, C.P. 07360, México, D.F.

*jolivare@cinvestav.mx, Tel: 55-5747-3951.

La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia juegan un papel crucial en el desarrollo de obesidad visceral, diabetes mellitus tipo 2 y síndrome metabólico. Evidencia clínica y experimental sugiere que estos desordenes son mediados por una compleja interacción entre factores genéticos, biológicos y ambientales. Datos recientes indican que el estrés crónico conlleva directamente a una constante excitación hipotalámica que resulta en una activación paralela del eje HPA, esto último como consecuencia de la secreción del Factor Liberador de Corticotropina (CRF) por el núcleo paraventricular del hipotálamo. El incremento en la secreción de CRF y a su vez de cortisol promueven la activación del sistema nervioso simpático, lo cual favorece la resistencia a la insulina, hiperglicemia, obesidad visceral, dislipidemia, hipertensión y DM2. Aunque es claro que el cortisol es considerado como el elemento clave en los efectos generados por el estrés, en años recientes se ha determinado que el CRF, las Urocortinas (Ucn1, Ucn2 y Ucn3) y sus receptores (CRF₁ y CRF₂) se encuentran altamente expresados en varios tejidos periféricos regulando la homeostasis de la glucosa y el metabolismo energético. Además, el CRF y las urocortinas actúan localmente en tejidos metabólicamente importantes, como el músculo esquelético, el tejido adiposo y el páncreas. Por lo anterior, en el presente trabajo se evaluó el efecto de la Ucn2 en la regulación de las acciones de la insulina a través de la activación del receptor CRF₂. Los resultados observados indican que el receptor CRF₂, que se expresa de manera endógena en células musculares C2C12, al ser activado por la Ucn2 inhibe la activación de ERK1/2, Akt y la incorporación de glucosa inducida por insulina. Además, se encontró que este efecto regulador negativo se asocia a una disminución de la fosforilación en tirosinas del receptor de insulina y de su sustrato, IRS. Finalmente, se observó que la Ucn2 fue capaz de inducir un aumento en la fosforilación y activación de JNK en células C2C12. Esto sugiere que JNK podría estar involucrada en las alteraciones en la vía de insulina por Ucn2.

Proyecto apoyado por SEP/CONACYT (167673), UC-MEXUS/CONACYT-2012 (parcial) a JAOR y por una beca CONACYT a FEZA (No. 261989).

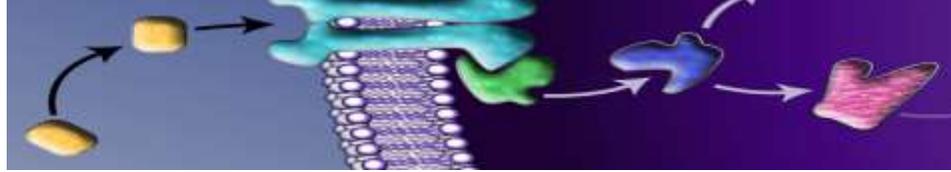


Generación de mutantes dominantes negativos de la GTPasa Gpn3.

Selene Acosta Morales, Mónica R. Calera y Roberto Sánchez Olea. Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Manuel Nava no. 6, C.P. 78290, San Luis Potosí, SLP. México. Tel. (444) 826-2300, ext. 5717. Email: rsanchez@ifisica.uaslp.mx.

Las proteínas Gpn constituyen una familia de GTPasas altamente conservadas desde levadura hasta humano. Esta familia consta únicamente de tres miembros: Gpn1, Gpn2 y Gpn3. Estas proteínas poseen un alto grado de identidad en su secuencia de aminoácidos y cuentan con los dominios típicos de las proteínas G. Las tres proteínas de la familia Gpn son esenciales para la vida y se asocian entre sí. Sin embargo su hallazgo y estudio son relativamente recientes, por lo cual aún no se ha dilucidado por completo su función. Estudios de nuestro grupo de trabajo mostraron por primera vez que Gpn3 es necesaria para la acumulación nuclear de la RNA polimerasa II (RNAPII) (Calera et al., 2011. BBA 1813:1708), la enzima responsable de sintetizar los RNA mensajeros que codifican para todas las proteínas en la célula. La RNAPII es sintetizada en el citoplasma pero funciona en el núcleo. Sin embargo, la manera por la cual la RNAPII es transportada del citoplasma al núcleo es aún desconocida. El objetivo de este trabajo fue identificar mutantes de Gpn3 que funcionen como “dominantes negativos”. Esperamos que una mutante de este tipo no solo no funcione como la proteína Gpn3 silvestre, sino que además posea la capacidad de inhibir a Gpn3 endógena. En este proyecto se examinó si mutantes de Gpn3 en los motivos de GTPasa y otros aminoácidos conservados, además de una mutante reportada en cáncer (COSMIC), resulta en la generación de mutantes dominantes negativos, ya que ésta es una estrategia exitosa para generar dominantes negativos en otras GTPasas. Se examinó en células HEK293T el efecto de expresar las diversas mutantes de Gpn3 en la localización subcelular de la Rpb1 (subunidad más grande de la RNA polimerasa II) por medio de ensayos de inmunofluorescencia. Anticipamos que las mutantes que actúen como dominantes negativos de Gpn3 deberán inhibir la acumulación nuclear de Rpb1, un proceso que requiere de la función intacta de la proteína Gpn3. La generación de una mutante dominante negativa nos permitirá identificar aminoácidos clave en las interacciones moleculares de Gpn3 y dilucidar cascadas de señalización en las que esté involucrada esta proteína. Una de las maneras más poderosas para definir la función de una proteína es inhibir su actividad de una manera específica, por lo que mutantes dominantes negativos de Gpn3 constituirán una herramienta eficaz para dilucidar los procesos celulares en los que participa esta GTPasa, así como su caracterización a nivel molecular.

Este proyecto se realizó con apoyo de los proyectos Conacyt-Fondo de Salud 180825 y Conacyt Ciencia Básica 220514, a RSO.



Participación de las Rho-GTPasas en la migración de las células GH3 sobre C I/III

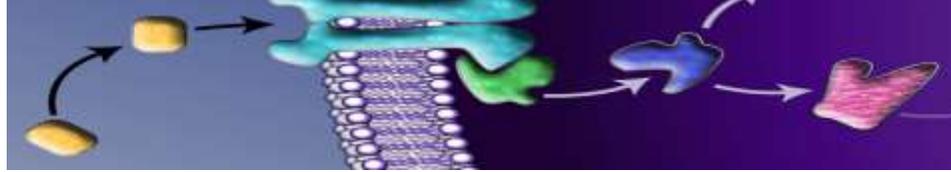
Dulce Guadalupe Ávila Rodríguez ¹, Alma Ortiz Plata ², María del Carmen Solano Agama ¹,
María Eugenia Mendoza Garrido ¹

¹Departamento de Fisiología, Biofísica y Neurociencias, CINVESTAV-IPN

²Departamento de Patología experimental, INNN.

Av. Instituto Politécnico Nacional 2508 Col. San Pedro Zacatenco. C.P. 07360 México, D.F.
Tel. (55) 5747 3800 ext. 5122. mmendoza@fisio.cinvestav.mx

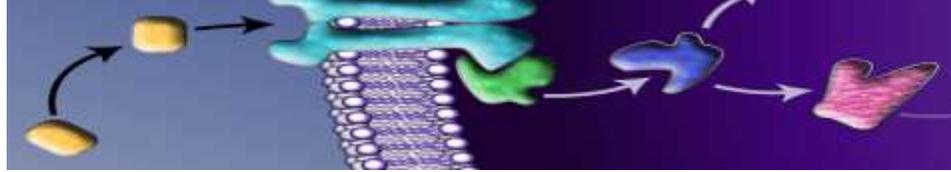
Los adenomas hipofisarios son considerados benignos y de lento crecimiento, sin embargo algunas células adquieren la capacidad de migrar e invadir tejidos adyacentes. La familia de proteínas Rho-GTPasas son cruciales durante el proceso de migración e invasión; participan activamente en la remodelación del citoesqueleto de actina, así como en la regulación de la tensión celular. En los adenomas hipofisarios se sabe poco del tipo de migración que las células adoptan y de la participación de las Rho-GTPasas. El objetivo del trabajo es caracterizar la participación de las Rho-GTPasas en la migración de las células GH3, derivadas de un adenoma hipofisario de rata, sobre C I/III. Las células GH3 fueron sembradas sobre una matriz de colágena I/III. Se analizó la migración en dos dimensiones de las células GH3 utilizando inhibidores específicos de las GTPasas Rho, Rac y Cdc42. Además se analizó el grado de fosforilación de la cadena ligera de la miosina mediante *western blot*, así como su localización celular mediante inmunocitoquímica. Se encontró que las células GH3 sembradas sobre C I-III presentan una forma redonda, organizan a la actina-F en anillos corticales discontinuos, y organizan la membrana celular en blebs dinámicos. La inhibición de Rac induce un cambio en la organización de la actina-F; se pierden los blebs y se forman filopodios. Se observa un aumento del 29% en el área adosada al sustrato, y una disminución en la fosforilación de la MLC. La inhibición de Rho induce una pérdida de la forma redonda y un aumento del 18% en área adosada al sustrato, además de un aumento en la fosforilación de la MLC. En cuanto a la migración, la inhibición de Rho y Rac dio como resultado una disminución en la velocidad de 32% y 60%, respectivamente. Una disminución en la distancia de migración de 32% y 79%, respectivamente. También se observó un aumento en la persistencia de la dirección del movimiento. En contraste la inhibición de Cdc42 dio como resultado un aumento en la velocidad de migración del 33% y una disminución en la persistencia de la dirección del movimiento. En resumen las células GH3 sobre C I-III presentan una migración dependiente de blebs. Rac está participando en la generación de tensión y adquisición de una forma alargada. El mantenimiento de la forma redonda y de los blebs depende de Rho, la formación de filopodios y la persistencia en la dirección de migración depende de Cdc42.



Identificación de activadores de la GTPasa RhoJ, potencialmente relevantes en la angiogénesis tumoral.

Víctor Manuel Color Aparicio, Sendi Rafael Adame Garcia², R. Daniel Cervantes Villagrana, Alejandro Castillo Kahuil² Guadalupe Reyes Cruz² y José Vázquez Prado*. Departamentos de Farmacología y ²Biología Celular, CINVESTAV-IPN, México, DF. *vazquez@cinvestav.mx

La angiogénesis es el proceso fisiológico de formación de vasos sanguíneos a partir de capilares existentes. En el cáncer, las células neoplásicas y del estroma tumoral promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos que favorecen su crecimiento y el establecimiento de metástasis. Diversos factores de origen tumoral estimulan a receptores endoteliales promoviendo cascadas de transducción de señales que activan a GTPasas de la familia de Rho. Consideradas interruptores moleculares, estas GTPasas controlan al citoesqueleto durante la migración y ajustes en la forma celular. En este trabajo enfocamos nuestro interés en la GTPasa RhoJ, una GTPasa endotelial que favorece el crecimiento de tumores y metástasis en modelos murinos (Kim, Yang et al. 2014; Cancer Cell 25(1):102). Nuestro objetivo es identificar a RhoGEFs endoteliales capaces de activar a RhoJ y caracterizar su efecto en procesos celulares compatibles con una respuesta angiogénica. Partiendo de la hipótesis de que los activadores de RhoJ se parecen a los que activan a las GTPasas homólogas a ésta, analizamos secuencias de GTPasas y RhoGEFs, así como estructuras de complejos entre éstas. Además, estudiamos la expresión de tales proteínas, determinamos las posibles interacciones directas entre RhoGEFs y RhoJ y la activación de RhoJ en células endoteliales estimuladas con medios de células tumorales y el efecto de mutantes de ésta. Un análisis filogenético y de estructuras de RhoGTPasas en complejo con RhoGEFs reveló que RhoJ tiene alta homología con Cdc42, por lo que hipotetizamos que los GEFs para RhoJ son homólogos cercanos a los GEFs para Cdc42. Así pues, seleccionamos a los RhoGEFs que tienen en su dominio catalítico aminoácidos conservados correspondientes a los que se encuentran en la interface de la estructura de ITSN1/Cdc42. Esta estrategia resultó en la identificación de ITSN1, ITSN2, PLEKHG1, ARHGEF15, ARHGEF7, NGEF y ARGEF5 como potenciales activadores de RhoJ. Para confirmar esta hipótesis, investigamos la posible interacción directa de tales RhoGEFs con una mutante de RhoJ libre de nucleótido RhoJG33A, considerada una variante con alta afinidad por GEFs activos. En células endoteliales, tanto RhoJ silvestre como una mutante activa de esta GTPasa, fusionadas a la proteína verde fluorescente, causaron una expansión de la superficie celular. Encontrándose que RhoJ silvestre provocó que las células adquirieran formas geométricas semejantes a triángulos y rectángulos, en tanto que la mutante constitutivamente activa dio lugar a que las células adquirieran una forma circular. Se encontró una presencia abundante de filopodios, considerados un indicativo de una respuesta angiogénica compatible con el desarrollo de capilares tumorales.

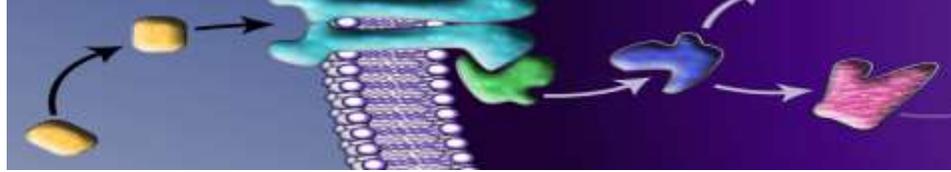


Análisis de moléculas profibrosantes en células estimuladas con extracto de humo de cigarro

Semiramis Stephania García Trejo, Marco Antonio Checa Caratachea, Moisés Eduardo Selman Lama, Annie Pardo Cemo, Francisco Javier Urrea Ramírez, Víctor Manuel Ruiz López.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias. Ismael Cosío Villegas. CP. 14080.
Tel: 5519114289. semi@ciencias.unam.mx

Introducción: La Fibrosis Pulmonar Idiopática es una enfermedad crónica y letal de etiología desconocida. De los principales factores de riesgo, se encuentra el tabaquismo, aunque su relación con dicha enfermedad es aún desconocida. A partir de un análisis de microarreglos en células humanas de epitelio alveolar de pulmón (A549) expuestas a extracto de humo de cigarro (CSE) se demostró que *CCL2*, la cual es una quimiocina encargada de quimioatraer fibroblastos, se encuentra altamente sobreexpresada. Ésta, tiene la capacidad de estimular la producción de colágena en fibroblastos mediada por la sobreproducción de TGF- β . El ratón deficiente de *CCL2* desarrolla una fibrosis hepática atenuada, mientras que el ratón deficiente de su receptor (*CCR2*), del mismo modo desarrolla una fibrosis pulmonar atenuada al ser inducida con bleomicina. **Hipótesis:** El extracto de humo de cigarro induce la sobreexpresión de *CCL2* y TGF- β 1 en células epiteliales. **Objetivos:** Validar si el CSE induce la sobreproducción de *CCL2* en células epiteliales pulmonares y analizar a su vez si esta quimiocina es mediadora preponderante en la sobreexpresión de alfa actina de músculo liso y TGF- β 1 en fibroblastos pulmonares. **Material y métodos:** Se estimularon células A549 con CSE, se hizo PCR en tiempo real para validar la expresión de *CCL2*, se analizó la tasa de proliferación de células epiteliales pulmonares con CFSE. Se estimularon fibroblastos pulmonares CCD25 con medios provenientes de células epiteliales pulmonares estimuladas con CSE y se hizo qPCR para análisis de expresión de alfa actina e IL-6 en fibroblastos, se hizo análisis *In silico* con el software Ingenuity para evaluar el papel de *CCL2* como regulador de la ruta PI3K, Akt y NF κ B en células epiteliales. **Resultados:** El CSE induce la muerte de células epiteliales pulmonares, la sobreexpresión de *CCL2* y la sobreproducción de TGF- β 1. Los medios condicionados provenientes de células epiteliales pulmonares estimuladas con CSE inducen la sobreexpresión de alfa actina e IL-6 en fibroblastos. **Perspectivas:** Con un modelo Knock Down y la adición de proteína recombinante de *CCL2* en células epiteliales pulmonares analizaremos si *CCL2* puede ser mediador de la producción de TGF- β , alfa actina, colágena e IL-6 en fibroblastos estimulados con medios provenientes de células epiteliales estimuladas con CSE, así como el evaluar la correlación de *CCL2* con la ruta de señalización PI3K, Akt y NF κ B teniendo como antecedente el análisis *In silico* de microarreglos.

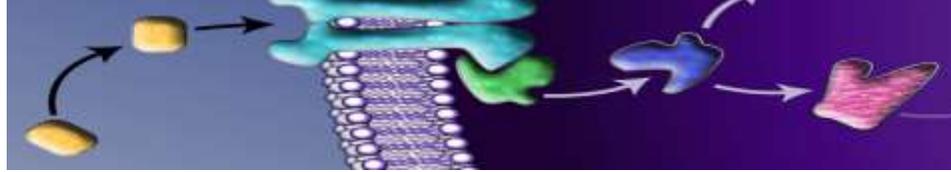


Estudio del transporte núcleo-citoplasmático del complejo de GTPasas Gpn1/Gpn3 mediante mutagénesis dirigida y microscopía de fluorescencia.

S. Griselda Peña Gómez, Angélica Y. Robledo Rivera, Roberto Sánchez Olea y Mónica R. Calera. Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, Av. Manuel Nava no. 6, Zona Universitaria C.P. 78290, San Luis Potosí, SLP. Tel. (444) 826-2300 ext. 5717. Email: mcalera@ifisica.uaslp.mx.

Las proteínas Gpn1 y Gpn3 son GTPasas que se encuentran muy conservadas en el proceso de evolución. Gpn1 y Gpn3 están presentes en todos los organismos eucariotas mientras que en Arquea existe solo una proteína Gpn y las bacterias carecen de ellas. La inactivación de cualquiera de los genes GPN es letal en diversos organismos, lo que sugiere que cada una de las tres GTPasas Gpn tiene una función esencial no redundante. Gpn1 y Gpn3 se asocian físicamente con la RNA polimerasa II (RNAPII) y son necesarias para la acumulación nuclear de esta enzima [Forget *et al.*, 2010. *Nucleic Acids Res* 41:6881; Calera *et al.*, 2011. *BBA* 1813:1708]. Nuestro grupo de trabajo demostró que en células de mamífero Gpn1 y Gpn3 se encuentran formando un complejo proteico [Méndez Hernández *et al.*, 2014. *FEBS Letters* 588:3823]. Además, se encontró que ambas proteínas se movilizan entre el núcleo y el citoplasma de la célula, un evento que puede apreciarse mediante la exposición a la leptomicina B (LMB), un fármaco que inhibe a la exportina Crm1, la cual transloca activamente a proteínas que posean una secuencia de exportación nuclear (NES) del núcleo al citoplasma. El objetivo del presente proyecto fue estudiar el mecanismo de transporte núcleo-citoplasmático del complejo Gpn1/Gpn3. Utilizando una dominante negativa de Ran determinamos que la exportación nuclear del complejo Gpn1/Gpn3 se efectúa por transporte activo. También encontramos que la NES de Gpn1 anteriormente descrita por nuestro grupo [Reyes-Pardo *et al.*, 2012. *BBA* 1823:1756], no es funcional para exportar el complejo Gpn1/Gpn3 del núcleo celular. Sin embargo, mediante un análisis bio-informático localizamos en la secuencia peptídica de Gpn3 seis secuencias que se ajustan a la secuencia consenso de una NES clásica [Xu *et al.*, 2010. *Curr Opin Struct Biol.* 20:782]. Para evaluar la funcionalidad de estas posibles NESes en Gpn3 se modificaron estas secuencias en el contexto de la proteína Gpn3 fusionada a la proteína fluorescente amarilla, Gpn3-EYFP, mediante mutagénesis sitio-dirigida. Las mutantes de Gpn3-EYFP se co-expresaron junto con Gpn1-Flag, y la distribución de ambas proteínas fue analizada por microscopía de fluorescencia. Los resultados indican que una de estas NESes, la NES 1, parece funcionar como la NES para el complejo Gpn1/Gpn3.

Este proyecto se realizó con apoyo de los proyectos Fondo de Apoyo a la Investigación de la UASLP C14-FAI-04-15-15 a MRC; Conacyt-Fondo de Salud 180825 y Conacyt Ciencia Básica 220514 a RSO.



Regulación del receptor FFA1 por los ácidos grasos y la proteína cinasa C

Carla Sosa-Alvarado, Aurelio Hernández-Méndez, M. Teresa Romero-Ávila, Omar B. Sánchez-Reyes, Yoshinori Takei, Akira Hirasawa, Gozoh Tsujimoto y J. Adolfo García-Sáinz.

Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México.

Dirección: Instituto de Fisiología Celular, Universidad Nacional Autónoma de México

Circuito Exterior s/n Ciudad Universitaria, Coyoacán, 04510 México D.F

Carla Sosa Alvarado Teléfono: 5622 5613 Correo electrónico carla.sa13@gmail.com

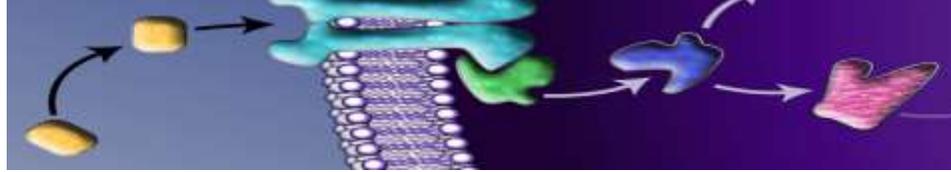
El receptor GPR40/FFA1 es un receptor acoplado a proteínas G heterotriméricas que es activado por ácidos grasos de cadena mediana y larga. El receptor FFA1 se expresa en las células β -páncreaticas y se encuentra implicado en la potencialización de la secreción de insulina iniciada por glucosa. A partir de estos hallazgos, el receptor GPR40 fue considerado un blanco terapéutico para el tratamiento de obesidad y diabetes mellitus tipo 2.

En el presente estudio se utilizó la línea celular HEK293 Fln-Ip T-Rex que sobreexpresa al receptor FLAG-FFA1. Con el objetivo de estudiar la activación del receptor FFA1, se determinó el efecto de los ácidos grasos DHA (ácido docosahexaenoico) y α -LA (ácido α -linolénico), ligandos endógenos del receptor, por ensayos de medición de la concentración de calcio intracelular ($[Ca^{2+}]_i$) y activación de ERK. DHA y α -LA incrementan $[Ca^{2+}]_i$ de manera dependiente de concentración y la actividad de ERK de manera dependiente del tiempo de exposición. En ambos ensayos, DHA se comporta como un agonista más potente (EC_{50} 1 μ M) que el α -LA (EC_{50} 30 μ M). El efecto del inhibidor de receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGF) AG1478 (10 μ M), afecta la activación de ERK inducido por EGF (100ng/ml) y en menor proporción a la inducida por α -LA (30 μ M). Por el contrario, la activación de ERK por DHA (30 μ M) no es bloqueado por la presencia del inhibidor AG1478.

DHA (30 μ M) y α -LA (30 μ M) promueven la fosforilación del FFA1 por 1 hora, pero con diferente cinética. El estado máximo de fosforilación del receptor por DHA se observa a los 15 minutos, mientras que con α -LA sucede a partir de los 30 minutos. El PMA (1 μ M) promueve la fosforilación del FFA1 (EC_{50} de 100nM), el cual alcanza su estado máximo de fosforilación a los 15 minutos, sin embargo este tratamiento no bloquea la respuesta del receptor a DHA o α -LA durante los ensayos de medición de $[Ca^{2+}]_i$.

Utilizando los inhibidores bis-indolyl-maleimide y Gö 6976, se determinó que las isoformas de PKC clásicas participan en la fosforilación del FFA1 inducida por DHA (30 μ M) y PMA (1 μ M). La internalización del FFA1 es también inducida por agonista (DHA y α -LA 30 μ M) y por el efecto de PMA (1 μ M).

La realización del presente estudio fue apoyado por CONACyT and DGAPA. C Sosa-Alvarado es estudiante del Programa de Maestría en Ciencias Bioquímicas, UNAM con beca de CONACyT.



POSIBLE EFECTO DE LA HORMONA DEL CRECIMIENTO EN LA SOBREVIVENCIA A TRAVÉS DE LA ACTIVACIÓN DE LAS VÍAS MAPK Y PI3K/AKT EN LINFOCITOS B

Baltazar-Lara M.R., Luna-Acosta J.L., Carranza M., Arámburo C., Luna M.

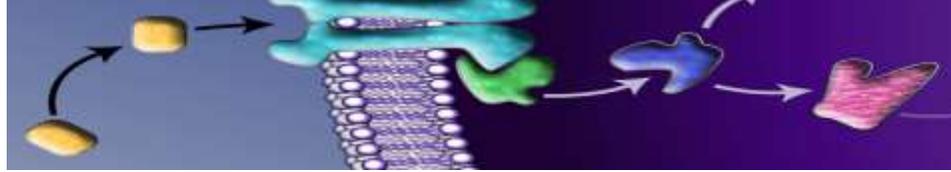
Departamento de Biología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, Campus Juriquilla, UNAM, Querétaro, Qro. 76230, México. Fax: +52 (442)238 1005.

Correo electrónico: lunam@unam.mx (Dra. Maricela Luna).

RESUMEN

Esta establecido que la hormona del crecimiento (GH) regula la proliferación, diferenciación y maduración de células del sistema inmune (linfocitos B, T, macrófagos, entre otros). Así mismo, nuestro grupo demostró que la GH se produce en la bolsa de Fabricio de pollo (BF) principalmente en los linfocitos B y que su expresión se modifica a lo largo de la ontogenia, así como también que sus efectos pueden ser mediados no solo por mecanismos endócrinos sino también autócrinos y/o parácrinos. La GH puede actuar como una citocina induciendo la supervivencia y la proliferación a través de dos vías de señalización PI-3 cinasa (PI3K)/AKT y MAP cinasa (MAPK). En este trabajo se determinó el mecanismo por el cual GH puede aumenta la viabilidad de células B a través de la vía MAPK y la inhibición de factor de transcripción FoxO3a. Para lo cual se utilizaron cultivos primarios de linfocitos B de BF tratados con GH recombinante (10nm) durante 1h y 4h. Los resultados mostraron que la viabilidad a las 4h se incrementa hasta un $94.3 \pm 14.9\%$ en presencia de GH en comparación al control ($64.6 \pm 13.4\%$). Se determinó si este aumento estaba asociado a una activación de la cinasa Erk1/2 y se observó un incremento de 1.3 veces esta actividad al comparar con el grupo control. Así mismo, se determinó la existencia de una comunicación cruzada entre las vía MAPK y PI3K/AKT ya que se disminuyó significativamente la activación de Erk1/2 (1.8 veces) mediante el tratamientos con wortmanina 10nm (inhibidor de PI3K/AKT). Por otro lado, la GH fue capaz de inhibir la translocación FoxO3a al núcleo ($\Delta 31.49 \pm 9.38 \%$) al compararla contra el control. Estos datos nos indican que GH es capaz de activar la vía de MAPK la cual parece depender de la vía PI3K/AK y sugiere que es a traves de esta vía como la GH regula la supervivencia celular en linfocitos B.

Agradecimientos apoyado por PAPIIT-DGAPA, UNAM 206813, 206115; CONACYT 118353 y Soporte Técnico G. Courtois.

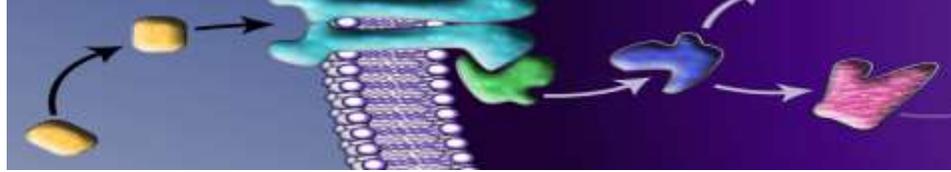


La mutante Gpn3(Q279*), reportada en cáncer, altera el ciclo de transporte núcleo-citoplasmático del complejo Gpn1/Gpn3.

Angel Adán Barbosa Camacho, Lucía E. Méndez Hernández, Selene C. Acosta Morales, Roberto Sánchez Olea y Mónica R. Calera. Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Manuel Nava # 6, C.P. 78290, San Luis Potosí, SLP. Tel (444) 826-2300, ext. 15717. Email: mcalera@ifisica.uaslp.mx.

Gpn3 es una GTPasa conservada en todos los organismos eucariontes y esencial para la vida. En *Saccharomyces cerevisiae* se ha determinado que formas mutantes de Gpn3 con una pérdida parcial de función son incapaces de mediar una segregación correcta de los cromosomas. Así mismo, en levaduras arrestadas en mitosis con nocodazol la sobreexpresión de Gpn3 causa una separación anómala de las cromátidas hermanas a nivel del centrómero. Con la finalidad de identificar alteraciones genéticas que ayuden a explicar el origen y la progresión del cáncer, diversos grupos a nivel internacional se han enfocado en secuenciar los genomas de células cancerosas de los tumores humanos más comunes. Los resultados de dichos esfuerzos se organizan y catalogan en Cosmic, una base de datos del Instituto Sanger. Interesantemente, esta base de datos reveló que existe una mutación en el gen GPN3 que cambia el codón que normalmente codifica para la glutamina en la posición 279 a un codón de paro (Q279*). Esta mutación elimina los últimos seis aminoácidos en la proteína Gpn3. En el presente trabajo investigamos la relevancia de la mutación Q279* en la función celular de Gpn3. Empleamos dos vectores retrovirales para implementar una estrategia de reemplazo molecular en la cual Gpn3 endógena se reemplaza en células MCF-12A por Gpn3 silvestre o la mutante Gpn3 Q279*. En las células que expresan únicamente Gpn3 Q279* la Rpb1, subunidad de mayor tamaño de la RNA polimerasa II (RNAPII) se retiene en el citoplasma. Este resultado demuestra que la mutación Q279* causa una pérdida de función en Gpn3, pues la acumulación nuclear de la RNAPII es un parámetro que depende de la integridad funcional de Gpn3. El complejo Gpn1/Gpn3 muestra un ciclo de transporte entre el núcleo y el citoplasma pero en condiciones basales este complejo se localiza en el citoplasma. Investigando el mecanismo molecular responsable de la pérdida de función de Gpn3 Q279* establecimos que esta mutante bloquea el ciclo de transporte núcleo-citoplasmático del complejo Gpn1/Gpn3. En células HEK293T Gpn1-EYFP, sola o en presencia de Gpn3 silvestre, se localiza en el citoplasma. Sin embargo, Gpn1-EYFP se acumula en el núcleo en presencia de la mutante Gpn3 Q279*, indicando una alteración en dicho ciclo de transporte. Nuestros resultados muestran que la mutante Gpn3 Q279*, reportada en pacientes con cáncer de intestino y de piel, muestra una pérdida de función, lo que podría repercutir en la inestabilidad genómica característica de las células tumorales.

Este proyecto se realizó con apoyo de los proyectos Conacyt-Fondo de Salud 180825 y Conacyt Ciencia Básica 220514 a RSO; Fondo de Apoyo a la Investigación de la UASLP C14-FAI-04-15-15 a MRC.



Efecto del medio condicionado de líneas de cáncer de mama sobre la proliferación y resistencia eléctrica de monocapas de células endoteliales

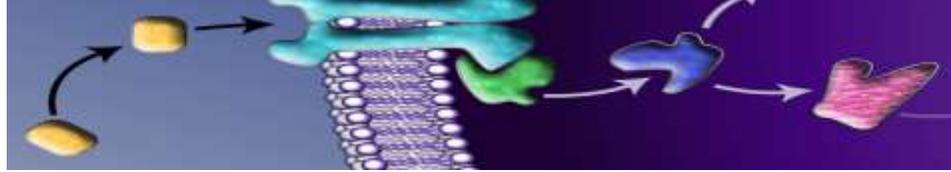
Alberto Jose Cabrera Quintero, Minerva Janini Mejía Rangel, Daniela Shveid Gerson, César Guzmán Pérez, Martín Arturo Gallardo Vera, José Luis Ventura Gallegos, Mario Zuñiga Ayala, Daniel Uribe Espinoza, Juan Pablo Aragón Hernández, Jorge Román Audifred Salomón y Alejandro Zentella Dehesa

Unidad de Bioquímica, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Unidad de Tococirugía y División de Ginecología y Obstetricia, Hospital General Dr. Manuel Gea González

Vasco de Quiroga 15, Tlalpan, Col. Sección XVI, C.P.14000, México D.F. Teléfono 55730487 y 5487-0900 (Exts. 2606 y 07)

e-mail: azentell@biomedicas.unam.mx

Las células tumorales manipulan a los vasos sanguíneos durante la angiogénesis y la metástasis. Secretan factores proteicos que activan al endotelio, inducen su proliferación y migración. Bevacizumab el anticuerpo neutralizante del factor de crecimiento del endotelio vascular/factor de permeabilidad vascular (VEGF/VPF), debería tener una actividad antineoplásica en humanos espectacular. Sin embargo la realidad ha sido muy opuesta. Si bien se han descubierto más factores angiogénicos y vasoactivos, una tendencia actual en este campo es la búsqueda de inhibidores de vías de señalización y/o segundos mensajeros comunes para varios factores angiogénicos y en el mejor de los casos de todos. En este trabajo retomamos el modelo del medio condicionado de células tumorales de cáncer de mama, para evaluar de manera simultánea el efecto de todos los factores que ellas secretan, sobre la fisiología de células endoteliales de vena de cordón umbilical de cultivo primario (HUVEC). Para ello utilizamos un sistema de medición de la resistencia eléctrica en tiempo real Xcelligence, que de manera indirecta monitorea la viabilidad, proliferación y motilidad de las HUVEC. Hemos reproducido el efecto inductor de proliferación del medio condicionado de MDA-MB-231 y nuestros resultados sugieren que el medio condicionado de ZR-75-30 induce una disminución en la viabilidad de la HUVEC. Por otra parte reproducimos el efecto del TNF- α sobre la estabilidad de monocapas confluentes de HUVEC, induciendo una disminución significativa de la resistencia eléctrica lo que se interpretaría como un aumento en la permeabilidad vascular. La importancia de este trabajo radica en que a corto plazo se pueden probar distintos inhibidores de vías de señalización para evaluar si inhiben el efecto de los medios condicionados en los 2 experimentos antes descritos, con la ventaja de que al ser un sistema en tiempo real en una sola condición experimental se obtiene el tiempo en el que sucede el fenómeno.



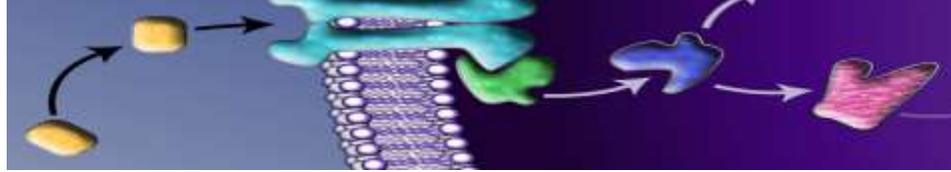
Estudio del flujo de Ca^{2+} en las células neuronales del epitelio olfatorio *in vitro*

Adriana Cárdenas-Ledesma¹, Sandra L. Santiago-Luna¹, Gloria Benítez-King¹, Héctor Solís-Chagoyán^{1*}, Leonor Mendoza-Vargas²

¹Laboratorio de Neurofarmacología, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz. Calz. México Xochimilco No. 101, C.P. 14370 México, D.F. [Tel:5541605099](tel:5541605099), [*hecsolch@imp.edu.mx](mailto:hecsolch@imp.edu.mx).

²Departamento El Hombre y su Ambiente, Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco.

En las estructuras neurogénicas cerebrales, al igual que en neuroepitelios periféricos como el olfatorio, ocurre la diferenciación y la maduración de nuevas neuronas que reemplazan a las que mueren, aún en la etapa adulta. Por esto, el aislamiento y el cultivo de las células precursoras de las que derivan éstas neuronas reemplazantes, ha permitido estudiar *in vitro* las distintas etapas del neurodesarrollo. El objetivo principal de este trabajo fue caracterizar el flujo entrante de Ca^{2+} en las células precursoras neuronales y en las neuronas olfatorias maduras (NOlf) obtenidas del epitelio olfatorio por raspado de la cavidad nasal. El Ca^{2+} libre intracelular se midió con el indicador fluorescente fura 2-AM mediante microfluorometría y su incremento se estimuló con forskolina o ATP, en tanto que las corrientes de Ca^{2+} activadas por voltaje (CCAV) se estudiaron mediante la técnica de patch-clamp en la configuración de célula completa. Las células para los experimentos se eligieron considerando la morfología característica de las NOlf o de las células precursoras observadas con el microscopio de luz. Las células con morfología similar a las NOlf respondieron a la forskolina con un incremento en la concentración intracelular de Ca^{2+} cinco veces mayor que las células similares a las precursoras. Únicamente en las primeras se evocaron las CCAV con pulsos despolarizantes. La presencia de las proteínas que forman los canales de las CCAV en las NOlf maduras, se corroboró mediante inmunofluorescencia de doble tinción. El incremento de Ca^{2+} en las segundas no se bloqueó con Cd^{2+} lo que indica que no dependen de CCAV. En contraste con lo anterior, en las células con morfología similar a las precursoras, pero no en las parecidas a NOlf, se observó un incremento de Ca^{2+} mediado por la vía purinérgica activada por ATP, en la que al parecer participan tanto receptores tipo P2X como tipo P2Y. Estos resultados permiten concluir que en las células neuronales del epitelio olfatorio, el mecanismo que permite el flujo de Ca^{2+} al espacio intracelular es dependiente de su estadio de desarrollo. Además, los resultados sugieren que el neurodesarrollo se puede estudiar *in vitro* utilizando el cultivo enriquecido de los precursores neuronales obtenidos del epitelio olfatorio.



Estudio del papel de los factores inducibles por hipoxia en autofagia y en la generación de resistencia a drogas en células de cáncer de colon

María Cristina Castañeda Patlán, Abril Saint-Martin, y Martha Robles Flores.

UNAM, Facultad de Medicina, Departamento de Bioquímica, Laboratorio de Biología Molecular. Ap. Postal 70-159, México D.F. 04510. Tel 55 56 23 22 58.
e-mail: rmartha@unam.mx

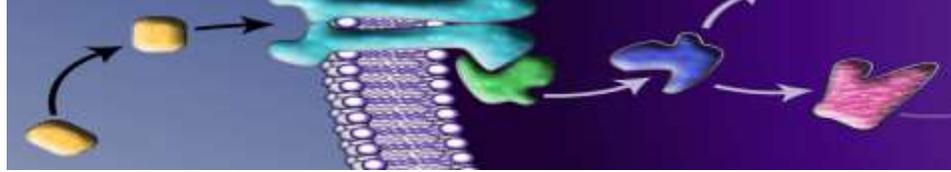
Los factores inducibles por hipoxia (HIFs) son mediadores esenciales de las rutas de señalización sensibles a oxígeno que regulan múltiples fases de la tumorigénesis tales como la adaptación metabólica tumoral, angiogénesis, crecimiento, sobrevivencia y apoptosis. Recientemente se ha involucrado a HIF en la inducción de autofagia como mecanismo de supervivencia celular frente a estrés permitiendo el desarrollo tumoral y favoreciendo la metástasis. Por tanto, la autofagia es un mecanismo importante que permite a las células cancerosas generar resistencia a estrés y a sobrevivir a las terapias anti-cáncer. En este contexto, se ha observado que un nivel elevado de HIF-1 α está asociado con la inducción de autofagia, pero aún se desconoce su relación con la resistencia a drogas antitumorales.

En este trabajo se analizó el efecto del silenciamiento de los genes HIF-1 α o HIF-

2 α en la autofagia y su relación con la resistencia a drogas en células cancerosas de colon. Inicialmente, se observó que el nivel basal de la autofagia es elevado en células de cáncer de colon comparado con células normales mediante el análisis del marcador de autofagia, la proteína LC3 endógena (radio LC3II/LC3I), y de células transfectadas con el plásmido reportero LC3-EGFP en condiciones de normoxia.

Interesantemente, encontramos que la pérdida de la expresión de HIF-1 α se compensa con la sobreexpresión de la isoforma HIF-2 α y viceversa, lo cual refuerza la importancia de estos factores en la sobrevivencia en células cancerosas. Observamos también que el estrés nutricional incrementa tanto la autofagia basal, como el nivel de apoptosis en células silenciadas con los factores HIFs comparada con células control.

Por otro lado, se analizó el papel de los HIFs en la muerte celular inducida por agentes quimioterapéuticos como el 5-fluorouracilo, o bien con CCI-79 o HCQ, inhibidores de mTOR y de autofagia, respectivamente. Se demostró que de todas las combinaciones de drogas probadas, el tratamiento de CCI-779 combinado con el silenciamiento de los HIF, particularmente de HIF-2 α , induce la muerte masiva vía apoptosis y disminuye la autofagia, lo que las sensibiliza a perder la resistencia a drogas.



Efecto de la transfección de siRNAs contra TCF y LEF en linfocitos T de neonatos y adultos humanos.

¹Andrea Castillo Campos, ¹Ma. Angélica Santana Calderón. Centro de Investigación en Dinámica Celular. ¹Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa. CP 62209. Cuernavaca, Morelos. 3297020 ext. 3667 santana@uaem.mx

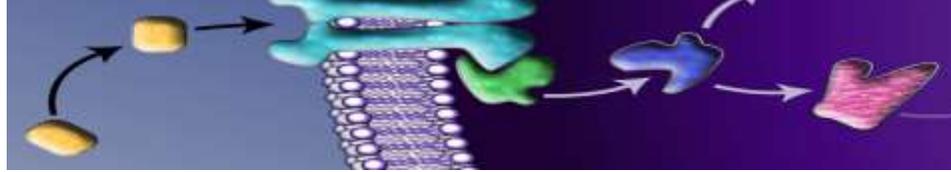
Hasta el año 2012, casi el 40% de todas las muertes anuales de niños menores de cinco años están entre los recién nacidos; bebés en sus primeros 28 días de vida o el periodo neonatal. ^[1]

A pesar de la que la respuesta inmune en neonatos no está bien caracterizada todavía, estudios experimentales han demostrado que la respuesta de células T neonatales es pobre y tienden a polarizarse hacia la sub-población tipo Th2. ^[2] Además que se ha visto que tienen una baja presentación de antígenos, mayor proporción de células inmaduras, baja producción de citocinas y alta susceptibilidad a apoptosis, por lo cual, los neonatos son más propensos a sufrir infecciones. Sin embargo, los linfocitos T neonatales pueden activarse bajo condiciones fuertes de estimulación y coestimulación, lo que sugiere que existen moléculas o vías de señalización que establecen un mayor umbral de activación de las células T neonatales.

Una de las vías involucradas en el desarrollo de los linfocitos T es la vía de Wnt, la cual se ha visto que es importante en el paso de timocitos DN a DP. ^[3] Datos obtenidos en nuestro laboratorio, mostraron que los genes de la vía canónica de Wnt están enriquecidos en cromatina abierta en los linfocitos T CD8 neonatales y tienen una mayor transcripción. Dado que la vía de Wnt es antagonista a la vía de activación por el receptor de linfocitos T ^[4], una mayor actividad de la vía de la vía de Wnt podría explicar la baja reactividad de los linfocitos T CD8 neonatales. Los factores transcripcionales que se asocian con la β -catenina para activar la transcripción de los genes responsivos a esta vía son TCF y LEF.

En este trabajo mostramos los experimentos que realizamos para inhibir la vía de Wnt en linfocitos a través de la transfección de siRNAs contra TCF1 y LEF1, y el efecto que tuvo el silenciamiento de estos factores transcripcionales sobre la activación de linfocitos T.

- [1] J. E. Lawn, S. Cousens, and J. Zupan, "Neonatal Survival 1 4 million neonatal deaths : When ? Where ? Why ?," *Lancet*, pp. 9–18, 2005.
- [2] S. Basha, N. Surendran, and M. E. Pichichero, "Immune responses in neonates," *Expert Rev. Clin. Immunol.*, vol. 10, no. 9, pp. 1171–1184, 2014.
- [3] J. L. Teo and M. Kahn, "The Wnt signaling pathway in cellular proliferation and differentiation: A tale of two coactivators," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 62, no. 12, pp. 1149–1155, 2010.
- [4] G. Driessens, Y. Zheng, F. Locke, J. L. Cannon, F. Gounari, and T. F. Gajewski, "Beta-catenin inhibits T cell activation by selective interference with linker for activation of T cells-phospholipase C- γ 1 phosphorylation.," *J. Immunol.*, vol. 186, no. 2, pp. 784–790, 2011.

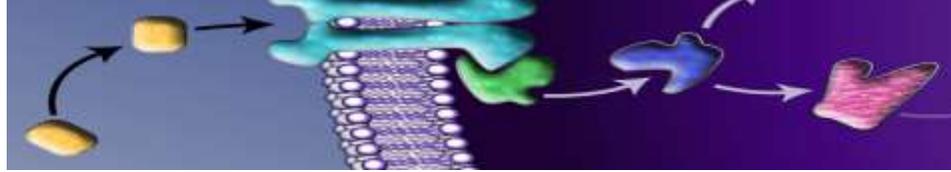


Células derivadas de la médula ósea promueven el crecimiento de tumores y expresan un perfil de RhoGEFs abundante

Rodolfo Daniel Cervantes-Villagrana, Víctor Manuel Color Aparicio, Ricardo Hernández García, Lydia Chávez Vargas, Guadalupe Reyes-Cruz² y José Vázquez Prado.

Departamentos de Farmacología y ²Biología Celular, CINVESTAV-IPN. Responsable: José Vázquez Prado: Av. Instituto Politécnico Nacional No. 2508 Col. San Pedro Zacatenco 07360, México D.F. Tel. 57473800 ext 3380 jvazquez@cinvestav.mx.

El crecimiento de tumores y el establecimiento de metástasis requiere un entorno permisivo, para la expansión de las células tumorales, que es proporcionado por células del estroma (como fibroblastos y células endoteliales) y células provenientes de la médula ósea. Los tumores en crecimiento secretan diversas sustancias pro-angiogénicas (VEGF, SDF-1, FGF, EGF, entre otras) que reclutan a células de la médula ósea pro-angiogénicas y pro-tumorales como son las células progenitoras de endoteliales (EPCs) y leucocitos. En las células provenientes de la médula ósea, se activan vías de señalización en respuesta a la estimulación de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) y receptores con actividad de cinasa para favorecer la migración celular desde la médula ósea hasta los tumores y futuros nichos metastásicos. Este proceso depende de la activación de GTPasas de la familia de Rho (Rac, Rho y Cdc42) por factores intercambiadores de nucleótidos de guanina (Rho-GEFs). Los RhoGEFs son proteínas multi-dominio con la capacidad de integrar cascadas de señalización de receptores membranales para activar selectivamente a una o varias Rho-GTPasas. Existen ~62 RhoGEFs codificados en el genoma de ratones y son expresados diferencialmente en los tejidos. El objetivo de este trabajo es determinar cuáles son los RhoGEFs que son expresados en una población de células pro-tumorales derivadas de la médula ósea que podrían participar en el movimiento polarizado de la médula ósea células hacia estímulos angiogénicos. Para ello, a partir de la médula ósea de ratones (cepa FVB/NHSD y C57/BL6) se siguió un protocolo de cultivo en el que primero las células fueron separadas de acuerdo a sus propiedades adhesivas y luego se cultivaron durante 15 días en medio (EGM-2MV) suplementado para células endoteliales; dicho protocolo permite el enriquecimiento de células progenitoras de endoteliales. La expresión de RhoGEFs se determinó mediante PCR punto final. El efecto de diferentes estímulos angiogénicos y medios condicionados de células tumorales sobre las EPC se evaluó mediante Western blot usando anticuerpos que reconocen a cinasas activas y experimentos de migración celular en cierre de herida. Nuestros resultados revelan que la población cultivada de la médula ósea enriquecida en EPC favorece el crecimiento de tumores, en contraste con el efecto de la médula ósea fresca que atenúa el crecimiento tumoral. Encontramos que existen diferencias en la expresión de RhoGEFs entre las EPC y las células de la médula ósea fresca, lo que sugiere que estas proteínas multi-dominio pudieran tener un papel en el proceso mediante el cual las EPC favorecen el desarrollo de tumores.



Análisis de la función reguladora de los linfocitos NK en pacientes con Lupus Eritematoso Generalizado (LEG)

Daniela Cruz-González⁽¹⁾, Sebastián Villaseñor-Talavera⁽¹⁾, Lourdes Baranda-Cándido⁽²⁾, Roberto González-Amaro⁽¹⁾, Diana Gómez-Martín⁽³⁾, Adriana E. Monsiváis-Urenda⁽¹⁾

⁽¹⁾Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de San Luis Potosí,

⁽²⁾ Departamento de Reumatología, Hospital Central Dr. Ignacio Morones Prieto, ⁽³⁾ Departamento de Inmunología y Reumatología. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”

Dirección: Av. Venustiano Carranza 2405, CP. 78210, Teléfonos: 444-8262344 ext. 6658, daniela_cruz_glez@hotmail.com

Introducción: Las células asesinas naturales (natural killer, NK) son linfocitos cuya función está regulada por receptores tanto activadores como inhibidores (NKR). Regulan el sistema inmune adaptativo, mediante la adquisición de moléculas MHC clase II y moléculas coestimuladoras induciendo anergia en linfocitos T. Son capaces de lisar células dendríticas (DCs) autólogas e inhibir la proliferación de linfocitos T. El lupus eritematoso generalizado (LEG), es una enfermedad autoinmune la cual resulta de numerosas alteraciones inmunológicas. En LEG hay una disminución en los niveles circulantes así como en la función citotóxica de células NK, no se han evaluado posibles alteraciones en la función reguladora de las células NK.

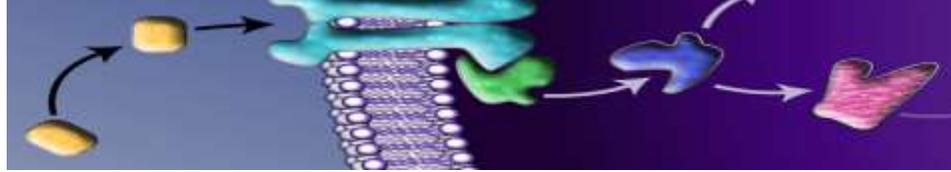
Objetivo: Evaluar la expresión de NKR así como la capacidad inhibidora de las células NK de pacientes con LEG.

Metodología: Se incluyeron 48 pacientes con diagnóstico de LEG, así como 37 de sujetos sanos. En células mononucleares de sangre venosa periférica (CMN) se analizó la expresión de los receptores NKG2D, NKG2C, NKG2A, NKp46, NKp30, ILT2, CD161, moléculas coestimuladoras CD80, CD86, CD134 (OX40) y molécula MHC clase II HLA-DR en células NK (CD3-CD56+) mediante citometría de flujo multicolor. Para evaluar la función inhibidora se realizaron co-cultivos de células NK con o sin α -NKp30 y α -NKG2D con células dendríticas autólogas como células blanco. Las DC fueron previamente marcadas con CFSE. Se evaluó el porcentaje de lisis de DC, así como los niveles de degranulación de células NK a través del marcador CD107a.

Resultados: El receptor inhibidor ILT2, la molécula coestimuladora CD86, así como HLA-DR se encuentra aumentado en pacientes con LEG comparado con los controles sanos. Las células NK de pacientes con LEG tienen mayor capacidad de lisar DC inmaduras comparadas con las células NK de controles sanos. Sin embargo, no se encontraron diferencias en la expresión del marcador de degranulación CD107a en ambos grupos estudiados. El bloqueo de los receptores NKG2D y NKp30 inhibe la lisis de DC inmaduras solo en controles sanos.

Conclusiones: El aumento del receptor inhibidor ILT2 y la molécula MHC-II HLA-DR en LEG, proveen la capacidad de presentar antígenos y activar a linfocitos T.

La lisis de DC inmaduras contribuye a la pérdida de tolerancia periférica en LEG. La molécula CD107a, provee evidencia de que el mecanismo de lisis de la célula NK puede ser secretor. En los pacientes con LEG pueden estar alterados los receptores NKp30, NKG2D, así como sus vías de señalización.



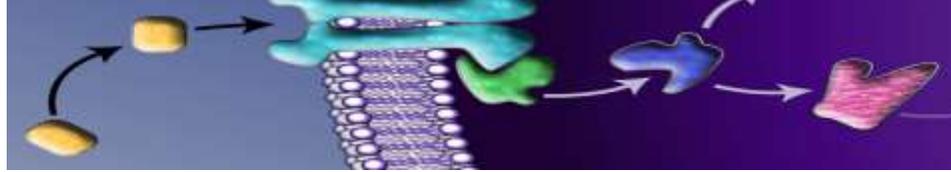
Efecto de lipopolisacárido sobre la expresión y secreción del miR-155 en fibroblastos 3T3-L1

Rosa Luz de la Fuente-León^{1,2}, Julio Cesar Almanza-Pérez², Erika Contreras Núñez², Francisco Javier Alarcón Aguilar², Fausto Sánchez-Muñoz^{1,*}

¹Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Juan Badiano 1, Sección XVI, CP 14080, Tlalpan, Ciudad de México, México. *Tel. 55732911 ext. 1255. Email. fausto22@yahoo.com.

²Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Iztapalapa. San Rafael Atlixco 186, Vicentina, Iztapalapa, 09340 Ciudad de México, D.F., México.

La comunicación intercelular es esencial para la coordinación de las respuestas inflamatorias. Existe evidencia que sugiere que las células inmunes pueden comunicarse con otras mediante la secreción de una variedad de diferentes moléculas, incluyendo microRNAs (miRNAs). Los miRNAs son RNAs no codificantes que participan en la regulación génica, mediante su unión a un RNA mensajero blanco pueden inhibir la traducción o inducir la degradación de éste. Los miRNAs participan en una gran gama de procesos biológicos, como en la inflamación. En la inflamación, además de las células del sistema inmune como los macrófagos, también participan otros tipos celulares como los fibroblastos. Sin embargo, su estudio como fuente de miRNAs circulantes aún no ha sido completamente abordado. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue analizar la expresión y secreción del miR-155, en fibroblastos 3T3-L1 tratados con lipopolisacárido (LPS). Se realizaron cultivos de la línea celular 3T3-L1 los cuales fueron estimulados con LPS de *E. coli* (2ug/mL) por 16 y 2 horas respectivamente. Como control, se utilizaron cultivos de macrófagos RAW 264.7. Se analizó la expresión del RNAm de las citocinas inflamatorias TNF- α e IL-6 por PCR en tiempo real y la secreción de su proteína mediante ELISA. Así mismo, se determinó la detección del miR-155 en ambas células y en el sobrenadantes por PCR en tiempo real. Los datos se analizaron mediante ANOVA con una prueba complementaria de Tukey Kramer. Mediante el incremento en la expresión de las citocinas (TNF-a e IL-6) se pudo determinar que los fibroblastos que recibieron estímulo con LPS participan de manera importante en los procesos inflamatorios. Incluso este perfil proinflamatorio generado en los fibroblastos puede asociarse con una mayor expresión del miR-155 detectado en este cultivo celular. Sin embargo, los macrófagos generaron una mayor expresión de ambos biomarcadores (citocinas y miRNA) por lo que se sugiere una estrecha relación entre ambos tipos celulares. En conclusión, el miR-155 no solo puede ser considerado un buen biomarcador del proceso inflamatorio en células inmunes, sino en cualquier otro tipo celular.



Estudio de la fosfolipasa D en los mecanismos de migración inducidos por ácido linoleico en células de cáncer de mama MDA-MB-231

Ricardo Díaz Aragón, Nathalia Serna Márquez, Pedro Cortés Reynosa, José Eduardo Pérez Salazar.

Centro de Investigación y Estudios Avanzados del I. P. N.
(CINVESTAV)

Dirección: Av. Instituto Politecnico Nacional 2508, Delegación Gustavo A. Madero, Col. San Pedro Zacatenco, 07360 Ciudad de México, D.F.,
Teléfono: 01 55 5747 3800, Correo Electrónico: jperez@cell.cinvestav.mx

RESUMEN

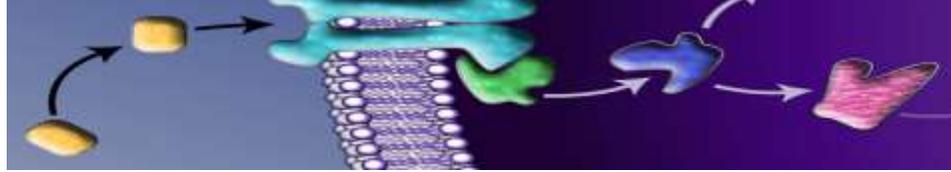
Estudios epidemiológicos y en modelos animales sugieren una relación entre altos niveles de ingesta de ácidos grasos en la dieta y un incremento del riesgo de desarrollar cáncer de mama. Particularmente, los ácidos grasos libres (AGL) están

involucrados en diversos procesos, incluyendo proliferación, migración e invasión, en células de cáncer de mama. El ácido linoleico (AL) es un ácido graso poliinsaturado ω -6 que es conocido para inducir proliferación y migración en células de cáncer de mama. Sin embargo, el mecanismo molecular por el cual modula la migración no ha sido bien estudiado.

Una enzima asociada a los procesos de migración durante la progresión tumoral es la fosfolipasa D (PLD), de manera específica, se ha determinado una desregulación de la actividad de fosfolipasa D en células de cáncer de mama. Aquí nosotros mostramos que el AL induce migración en células de cáncer de mama MDA-MB-231 e incluso de células de epitelio mamario no tumoral MCF10A de manera dependiente de la actividad de la PLD.

Por otro lado, la formación de contactos focales inducidos por AL requiere de la actividad de PLD. Por último, nosotros mostramos que el AL es capaz de potenciar la activación de NF κ B, un factor de transcripción constitutivamente activo en células de cáncer de mama, y que además, lo desencadena por un mecanismo molecular dependiente de la actividad de la PLD.

En conclusión, en el presente trabajo mostramos que el AL induce migración de células de cáncer de mama MDA-MB-231 a través de un mecanismo que implica la actividad de la PLD.

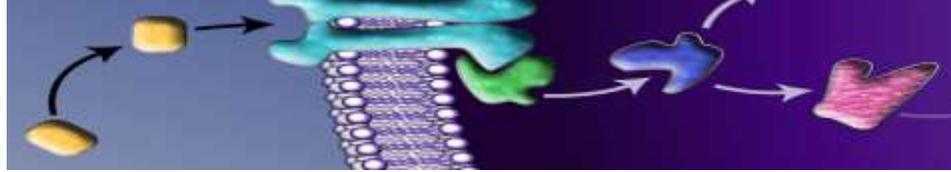


GENERACIÓN DE PRECURSORES PANCREÁTICOS A PARTIR DE QUERATINOCITOS HUMANOS.

Esquivel Estudillo Joel y *Santa-Olalla Tapia Jesús. Unidad de Diagnóstico y Medicina Molecular-Hospital del Niño y el Adolescente Morelense/Facultad de Medicina UAEM, Calle Iztaccihuátl Esq. Leñeros S/N Volcanes, C.P. 62350 Cuernavaca, Morelos. E-mail: joel.uaem@hotmail.com y jsa@uaem.mx

La diabetes mellitus es una de las principales causas de morbi y mortalidad a nivel mundial. En México, existen alrededor de 6.8 millones de diabéticos de los cuales del 10-15% de los casos presentan Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1). La DMT1 es una enfermedad autoinmune, que causa la destrucción de células beta pancreáticas. Actualmente, no existe un tratamiento efectivo que restituya el funcionamiento pancreático, por lo que se necesitan nuevas alternativas para controlar o contrarrestar sus complicaciones, en ese contexto las células troncales y/o precursoras son una alternativa prometedora para desarrollar nuevos procedimientos de terapia celular. En este contexto, el presente proyecto propone, generar condiciones eficientes de diferenciación de células beta pancreáticas a partir de queratinocitos humanos, empleando el cocultivos con células endoteliales que podrían proveer de factores para la sobrevivencia, proliferación o diferenciación de precursores de células beta pancreática, los cuales poseen un potencial proliferativo amplio, lo que garantiza la expansión para la obtención de un mayor número de células que posteriormente podrían diferenciar al estadio terminal requerido (células beta) para el tratamiento de DMT1.

Resultados preliminares: Se evaluó el rendimiento celular en el proceso de aislamiento obteniendo desde 964,000-2,118,000 de células, siendo la edad de 2 años la que proporciona el mejor rendimiento para obtener células epidermales. Se observaron cambios en el potencial proliferativo en cada subcultivo durante la propagación hasta el Pase-2 (P-2), que fluctuaron entre 100 al 1000%, no teniendo relación con muerte celular, ya que ésta solo fue del 15%. Posterior a este pase, se obtiene una homogeneidad en su capacidad proliferativa, relacionada con la pérdida de expresión de K-10 y K-14 durante su propagación, logrando obtener un cultivo homogéneo al P-3 cuya población celular expresa K-5 y Vimentina en un 100% para todas las muestras analizadas (N=4). Posteriormente se indujo la diferenciación al linaje pancreático. En la etapa 1, se determinó que la densidad celular afecta directamente la generación de esferas flotantes, en número, tamaño y forma. La densidad celular que permite la generación de agregados de manera eficiente es de 100×10^3 cél/1.9 cm². Durante el proceso de inducción se observó la existencia de cambios morfológicos, dependientes de los morfógenos empleados en cada etapa de diferenciación, es decir en la etapa 2 las células mostraron morfología alargada y con adherencia al plástico. En la etapa 3, las células se mostraron aún más alargadas comparadas con la etapa 2 y con crecimiento en grupos. Se caracterizó mediante inmunocitofluorescencia la población celular de cada etapa de diferenciación por marcadores de células precursora pancreáticas como Nestina y Vimentina, presentando pérdida de expresión de las queratinas conforme avanza la etapa de diferenciación atribuida a la diferenciación terminal hacia el linaje pancreático.

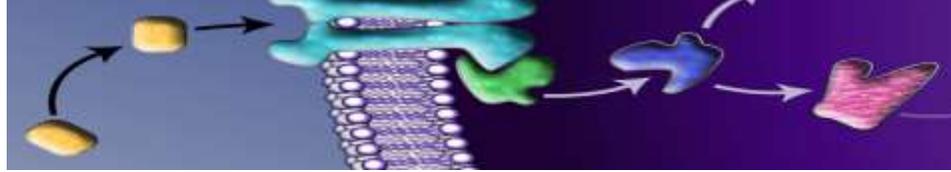


La proteína AMSH regula negativamente la activación de Rac-1 por su interacción con la proteína TCGAP en células de cáncer de mama MDA-MB-231.

Luis Daniel Ferrer-Zavala¹, Tania Yareli Gutiérrez-López¹, José Vázquez-Prado² y Guadalupe Reyes-Cruz^{1*}.

Departamentos de Biología Celular¹ y Farmacología², Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional, C.P. 14740, México D.F., * guadaluper@cell.cinvestav.mx.

La migración celular es un proceso esencial en todos los organismos multicelulares y es importante no solo para el desarrollo sino también para eventos como la reparación de tejidos o la vigilancia inmune; así mismo es relevante para algunas patologías como el cáncer y la metástasis. Los estímulos que fomentan la migración celular son los quimioatrayentes, los cuales influyen la remodelación del citoesqueleto al ser sentidos por receptores de membrana como los receptores acoplados a proteínas-G, por ejemplo en el caso de los receptores CXCR1/2/4 al ser estimulados por IL-8 o SDF-1 activan cascadas de señalización que llevan a la activación de los factores intercambiadores de nucleótidos de guanina que a su vez promueven la activación de las RhoGTPasas para la remodelación del citoesqueleto y la migración celular. Una vez activadas, las RhoGTPasas se inactivan por acción de las RhoGAPs, proteínas encargadas de promover su actividad de GTPasa. Bajo este panorama, nuestro grupo de investigación encontró que la proteína AMSH además de interactuar con el carboxilo terminal de varios GPCRs, entre ellos los receptores CXCR1/2/4, modula negativamente la activación de Rac y la migración celular en células HEK-293. En el presente trabajo, demostramos que en las células de cáncer de mama MDA-MB-231, donde el CXCR2 se expresa endógenamente, la sobreexpresión de la proteína AMSH también regula negativamente la activación de Rac y la migración celular. Además, encontramos que la mutante AXXA de la AMSH pierde su capacidad para regular negativamente la activación de Rac y la migración celular. Por otro lado, considerando que la AMSH se asocia al dominio SH3 de STAM por su motivo RXXK, realizamos un análisis filogenético para encontrar los posibles RhoGAPs con dominios similares al SH3 de la STAM, con éste acercamiento encontramos a la proteína TCGAP. Por lo tanto, proponemos que tras la activación del receptor CXCR2 con IL-8, la AMSH adquiere la habilidad para reclutar, a través de motivo RXXK, a la TCGAP, con dominio SH3, para que ésta pueda promover la actividad de GTPasa de Rac y así pueda regular negativamente la migración de las células de cáncer de mama MDA-MB-231.

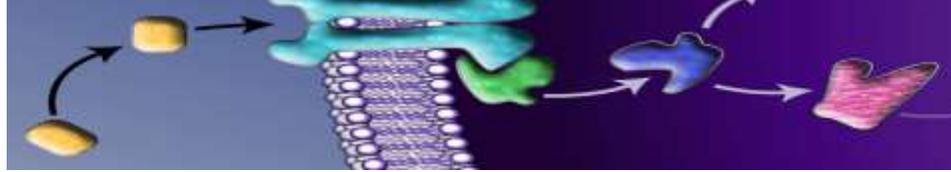


Estudio del papel que juega la ruta de señalización Wnt no canónica y el estrés hipóxico en la producción de vesículas extracelulares como mediadoras de señalización intercelular oncogénica.

Osman Franco-Gallardo, Cristina Castañeda-Patlán y Martha Robles Flores

Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Av Universidad #3000, C.U., México, D.F., C.P. 04510 Tel. 56232258. E-mail: rmartha@unam.mx

Estudios moleculares han demostrado mutaciones activadoras de la vía Wnt en el 90% de casos de cáncer colo-rectal. Las vías Wnt independientes de β -catenina conocidas como Wnt no canónicas, están implicadas en la modulación negativa de la vía canónica y de promover la invasión y metástasis de las células cancerosas. En nuestro laboratorio se ha demostrado que existe interacción entre la vía de señalización Wnt y la de los factores transcripcionales inducidos por hipoxia, HIF1 α e HIF2 α , para inducir autofagia como mecanismo de supervivencia celular. Se ha reportado que el estrés hipóxico y metabólico al que frecuentemente están sometidos los tumores sólidos induce la producción de microvesículas (MVs) u “oncosomas” las cuales contienen información epigenética que puede ser transferida a otras células para inducir cambios en ellas que promueven hacia un fenotipo maligno mucho más agresivo. Aunque el proceso de producción de MVs no se conoce con claridad, se ha observado que para su formación se requiere de eventos de señalización regulados por la subfamilia de las GTPasas Rho, que son efectores clave de la señalización Wnt no canónica. El objetivo general de este proyecto es investigar el papel que juegan la ruta Wnt no canónica y el estrés hipóxico en la producción de MVs para promover supervivencia, metástasis, y resistencia a tratamientos anti-cáncer. Nuestra hipótesis es que el estrés nutricional o hipóxico inducen en las células malignas el establecimiento de autofagia y la producción de MVs para promover supervivencia y metástasis, y que estos procesos están regulados por las vías de señalización Wnt no canónica y la de los factores inducibles por hipoxia. Como resultados hemos encontrado hasta el momento que células cancerosas de colon sobre-expresan los factores HIF-1 α y HIF-2 α en comparación con las células no malignas en condiciones de normoxia. De la misma manera como ya se ha demostrado anteriormente en nuestro laboratorio y está reportado en la literatura, el nivel de autofagia basal dado por el cociente de la proteína LC3-I y LC3-II además de los niveles de corte de caspasa-3 en estas líneas de cáncer es mayor comparada con la encontrada en células no malignas. Al momento se puede concluir que los resultados son consistentes con lo reportado en la literatura y se está trabajando en el Realizar aislamiento de oncosomas a partir de las líneas celulares derivadas de cáncer, tratadas en presencia o en ausencia de ligandos Wnt. Las perspectivas de este trabajo a corto plazo son examinar si la estimulación con Wnt5a activa GTPasas Rho/Rac además de investigar si la estimulación de la vía Wnt (Wnt5a o Wnt3a) induce la producción de MVs.



La proteína AMSH regula negativamente el efecto quimiotáctico de los receptores acoplados a proteínas-G

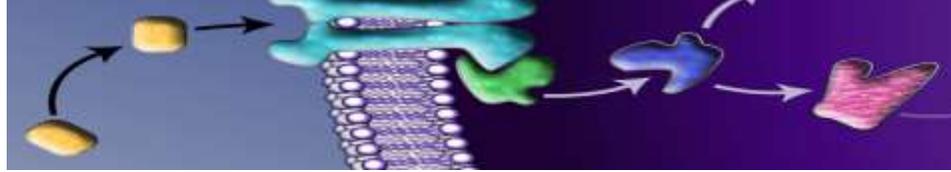
Margarita Raquel Valadez-Sánchez¹, Jorge Carretero-Ortega^{1,2}, Marco Antonio Hernández-Bedolla¹, Tania Gutiérrez López¹, José Vázquez-Prado² y Guadalupe Reyes-Cruz^{1*}.

Departamentos de Biología Celular¹ y Farmacología², Centro de Investigación y Estudios Avanzados del IPN, Apartado postal 14-740, México, D.F.

* guadaluper@cell.cinvestav.mx

La proteína AMSH (associate molecule with the SH3 domain of STAM) es una desubiquitinasa que participa en la regulación del estatus de ubiquitinación de varias moléculas de superficie celular durante su tráfico en la vía endocítica. Esta proteína ha sido implicada en la regulación del receptor para factor de crecimiento, el receptor sensor de calcio (CaSR), receptores para opioides y receptores activados por proteasas 2. El mecanismo de acción de la AMSH en la regulación del CaSR consiste en modificar su tráfico intracelular, redireccionándolo de una vía de reciclamiento a una de degradación; este redireccionamiento lleva a la reducción de la expresión del CaSR y modifica su capacidad para regular la secreción del PTHrP. En este trabajo demostramos que la AMSH interacciona con el carboxilo terminal de diversos receptores acoplados a proteínas-G y regula negativamente su capacidad migratoria. Debido a que la AMSH interacciona fuertemente con el CXCR2, entre los receptores quimiotácticos CXCR1/2/4, mapeamos la región de interacción entre CXCR2 y la AMSH encontrando que la región amino terminal de la AMSH (RXXK-Jamm) es la que interacciona con el carboxilo terminal del CXCR2 y no así con la región carboxilo terminal (MIT-CBD). Además, encontramos que el efecto inhibitorio en la activación de Rac-1 y en la migración celular se revierte al inhibir la expresión de la AMSH. Considerando que la AMSH inhibe la activación de Rac-1 por debajo del basal, existen dos posibilidades de acción, una es que lleve a la inhibición de algún factor intercambiador de nucleótidos de guanina (GEF) y como resultado no se promueva la activación de la GTPasa Rac-1 o la segunda donde la AMSH promueva la activación de algún RacGAP, proteínas encargadas de promover actividad de GTPasa de Rac-1. Para explorar estas dos posibilidades, primero hicimos ensayos de Pull-down y encontramos que la AMSH compite con el GEF P-REX1 por el carboxilo terminal del CXCR2. Sin embargo, la AMSH aún induce el efecto inhibitorio en la activación de Rac-1 si sobreexpresamos a una mutante constitutivamente activa del GEF TIAM-1, por lo que nuestros resultados sugieren que la AMSH promueve la activación de algún RacGAP que lleve a la inhibición de Rac-1 al aumentar su actividad de GTPasa. Consecuentemente, proponemos a la proteína AMSH como un nuevo regulador en la activación de Rac-1 y en la migración celular.

El presente trabajo fue apoyado por el proyecto CONACyT # 240119



ANTICUERPOS ESPECIFICOS PARA CD13 (AMINOPEPTIDASA N) INHIBEN LA ADHESION DE CELULAS MONOCITICAS

Claudia Angélica Garay Canales, Ileana Licon-Limón y Enrique Ortega Soto.
Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.
Apartado Postal 70-228, CP 04510, México,DF. MEXICO. ortsoto@unam.mx

CD13 es una glicoproteína de membrana considerada un marcador de linaje mieloide. CD13 participa en múltiples funciones: como aminopeptidasa participa en la inactivación de péptidos bioactivos como encefalinas y algunas citocinas, es receptor para algunos coronavirus, y participa en angiogénesis, invasión tumoral, y metástasis.

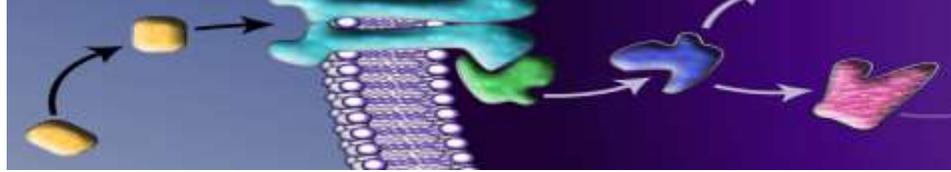
Nuestro grupo ha descrito la capacidad de ciertos anticuerpos monoclonales específicos para CD13 para inducir la agregación homotípica en la línea celular monocítica U-937. Este fenómeno parece estar relacionado con la unión del anticuerpo a un sitio específico en la superficie de CD13. Con el fin de identificar las moléculas involucradas en la agregación homotípica inducida por CD13, generamos anticuerpos monoclonales capaces de inhibir este fenómeno.

Obtuvimos dos diferentes hibridomas productores de los anticuerpos monoclonales C y E. Estos anticuerpos bloquean la agregación homotípica de células U-937 de manera dosis-dependiente, e inducen la desagregación de células previamente agregadas. La unión de los anticuerpos inhibidores no impide la unión del mab 452 (anti-CD13) a células monocíticas, lo que indica que estos anticuerpos se unen a un epítipo distinto.

Utilizamos los anticuerpos C y E para inmunoprecipitar su antígeno de lisados de células U-937. Se inmunoprecipitó una proteína de 160 kDa, la cual pudimos identificar como CD13 mediante espectrometría de masas. La disminución en la expresión de CD13 con siRNAs en U-937, disminuyó la unión de los anticuerpos inhibidores a las células, lo que apoya que el antígeno reconocido por estos anticuerpos es CD13.

Con respecto al mecanismo de inhibición, observamos que, a) la expresión en membrana de CD13 no se modifica por la presencia de los anticuerpos inhibidores, como se determinó por citometría de flujo, b) los fragmentos Fab' de los mabs C y E no son capaces de inhibir la agregación, es necesario el entrecruzamiento de los anticuerpos para inhibir la agregación homotípica. Estos anticuerpos también son capaces de inhibir la unión de las células a proteínas de matriz extracelular como fibronectina, pero no a colágeno IV. Los anticuerpos anti-CD13 pueden inducir flujo de calcio y su papel en adhesión es independiente de la inhibición de la actividad enzimática de CD13.

Aunque existen varios anticuerpos que reconocen CD13, los anticuerpos inhibidores C y E se unen a un epítipo distinto, que está involucrado en la adhesión celular. Estos anticuerpos pueden representar una herramienta para estudiar las interacciones célula-célula mediadas por CD13 en condiciones fisiológicas y patológicas como en progresión de tumores y metástasis en cáncer.



***Hibiscus sabdariffa* L. como agonista dual de PPAR δ y PPAR γ en adipocitos 3T3-L1.**

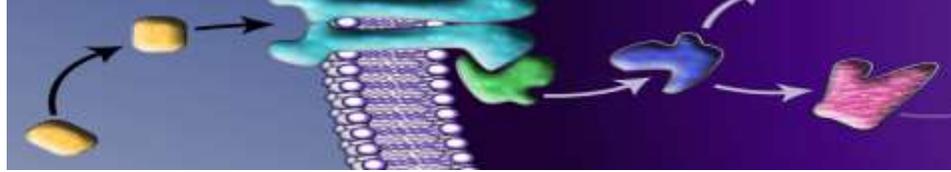
Abraham Giacomán Martínez¹, Julio Cesar Almanza Pérez², Francisco Javier Alarcón Aguilar², Rubén Román Ramos², Alejandro Zamilpa Álvarez³, Gabriel Navarrete Vázquez⁴.

¹Posgrado en Biología Experimental Universidad Autónoma Metropolitana-Iztapalapa, ²Lab. de Farmacología, Ciencias Biológicas y de la Salud, UAM-I,

³Departamento de Fitoquímica Farmacológica del Centro de Investigación Biomédica del Sur, IMSS.

⁴Departamento de Farmacia, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. San Rafael Atlixco 186, Col. Vicentina, Del. Iztapalapa, C.P. 09340, D.F., México. (jcap@xanum.uam.mx , Tel. 58046483)

La *diabetes mellitus* tipo 2 (DM2) es una enfermedad metabólica caracterizada por hiperglucemia. Se caracteriza por resistencia a la insulina, que origina desbalance en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, y es favorecida por obesidad, sedentarismo y factores genéticos. La DM2 es de las enfermedades con mayor incidencia en México y el mundo. Los receptores activados por proliferadores de peroxisomas (PPARs) son factores de expresión nuclear dependientes de ligando, maestros en la regulación de la expresión de genes involucrados en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, que se han propuesto como blancos terapéuticos para el tratamiento y prevención de la DM2 y otras enfermedades asociadas. PPAR δ promueve la expresión de genes involucrados principalmente en el catabolismo de ácidos grasos; por otro lado, PPAR γ regula la expresión de genes involucrados en el transporte de lípidos, su almacenamiento, y proteínas transportadoras de glucosa, eventos que favorecen la sensibilidad a la insulina. Debido a que *H. sabdariffa* es una planta utilizada como agente reductor de hiperglucemia, dislipidemia, hipercolesterolemia, y agente anti obesidad, es importante conocer si ejerce efecto sobre estos PPARs. El objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del extracto clorofórmico sobre la expresión de PPAR δ y PPAR γ , así como de algunos de sus genes regulados en cultivo de adipocitos. Los resultados demuestran que el extracto clorofórmico de *H. sabdariffa* tiene efecto antihiper-glucémico después de la administración en ratones CD1 sanos, además posee efecto agonista dual sobre PPAR δ/γ y algunos de sus genes regulados GLUT4 y FATP, efecto dual que favorece la homeostasis metabólica, es decir, por un lado promover el catabolismo de lípidos y por otro lado promover el almacenamiento de lípidos, revertiendo el desbalance metabólico presente en enfermedades metabólicas, como la DM2 y sus complicaciones asociadas.



Caracterización de MAD2B como corregulador del ER α en líneas celulares de cáncer de mama

Alejandra González Quirino^{1,3}, Miguel Ángel Rivas Torres^{2,3}, Noemi Baranda Avila³,
Elizabeth Langley McCarron^{3*}.

¹ Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Bioquímicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

² Programa de Doctorado en Ciencias Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México.

³ Laboratorio de Cáncer hormono-regulado, Instituto Nacional de Cancerología, Av. San 6 Fernando No. 22, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F.

*Corresponding autor: Dra. Elizabeth Langley. Tel 56280400 Ext 32075. Email: langleyemx@gmail.com

INTRODUCCIÓN: Las acciones fisiológicas del 17 β -estradiol (E2) son mediadas por el receptor de estrógenos (ER). Se conocen dos ER que son codificados por genes distintos, denominados ER α y ER β , los cuales actúan como factores de transcripción dependientes de ligando y regulan la transcripción de una gran variedad de genes blanco involucrados en proliferación, migración y diferenciación.

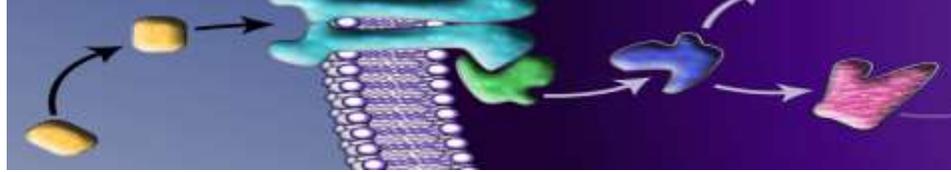
En la vía clásica de señalización, la unión del E2 activa al ER α y promueve su dimerización y translocación nuclear. En el núcleo, el ER se une a los elementos de respuesta a estrógenos localizados en los promotores de sus genes blanco y recluta a los factores basales de transcripción y a la RNA polimerasa II por medio de su interacción con proteínas correguladoras. Estas proteínas forman grandes complejos dinámicos que se asocian con los factores de transcripción y modulan su actividad de manera positiva (coactivadores) o negativa (correpresores).

Con el fin de identificar correguladores novedosos, se realizó un ensayo de doble híbrido en levaduras utilizando el dominio amino-terminal del ER α . Se identificaron 60 genes diferentes, entre ellos MAD2B (mitotic arrest deficient 2 Like 2).

OBJETIVO: Evaluar el papel de MAD2B como corregulador del ER α en líneas celulares de cáncer de mama.

MÉTODOS Y RESULTADOS: En las líneas celulares de cáncer de mama MDA-MB-231 y ZR-75 se realizaron ensayos de coinmuprecipitación, en los cuales se determinó que MAD2B y ER α interactúan tanto en ausencia de ligando, como en presencia de ligandos agonistas y antagonistas. Por medio de experimentos de GST-pulldown se observó que la interacción entre MAD2B y ER α se lleva a cabo preferencialmente por medio del dominio amino-terminal del ER α . Finalmente, para determinar el efecto de MAD2B sobre la actividad transcripcional del ER α se realizaron ensayos de actividad transcripcional con reporteros de luciferasa en las líneas celulares MDA-MB-231 y CV-1, en estos ensayos se observó que la sobre-expresión de MAD2B reduce la actividad transcripcional del ER α mediada por el estradiol.

CONCLUSIONES: MAD2B interactúa con el ER α en presencia ligandos agonistas y antagonistas. Así mismo, los ensayos de luciferasa demuestran que MAD2B inhibe la actividad transcripcional del ER α inducida por ligandos agonistas. En conjunto, estos datos indican que MAD2B actúa como un correpresor del ER α .



El receptor sensor de calcio (CaSR) promueve la neddilación de la cinasa IRAK1 a través de un mecanismo dependiente de la proteína UBA3

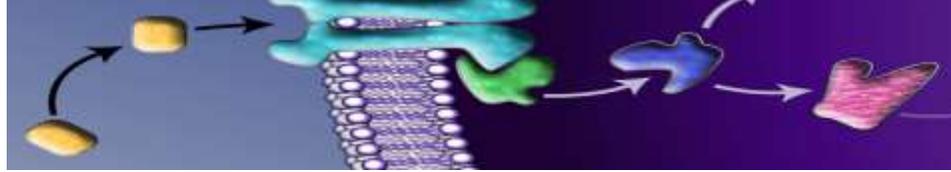
Tania Yareli Gutiérrez-López¹, José Vázquez Prado² y Guadalupe Reyes-Cruz^{1*}

Departamentos de Biología Celular¹ y Farmacología², Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, Delegación Gustavo A. Madero, México D.F., Código Postal 07360.

* guadaluper@cell.cinvestav.mx

A lo largo de la evolución las células del sistema inmune han desarrollado la capacidad para reconocer señales de amenaza para el organismo, las cuales son detectadas por diferentes receptores, como por ejemplo los receptores tipo Toll, los cuales transducen estas señales al interior de la célula para desencadenar procesos inflamatorios al detectar ciertos patrones moleculares presentes en diferentes patógenos, lesiones en los tejidos o muerte por necrosis. El estudio del inflamasoma NLRP3, un complejo multiproteico formado por las proteínas NLRP3, ASC y Caspasa-1, ha cobrado fuerza en la última década. Este inflamasoma funciona como un sensor que detecta señales de amenaza y responde a ellas secretando al espacio extracelular potentes citocinas pro-inflamatorias como la IL-1 β y la IL-18. Recientemente se describió que el receptor sensor de calcio (CaSR) lleva a la activación del inflamasoma NLRP3 junto con la participación del TLR4 y el Lipopolisacárido bacteriano a través de un mecanismo aún no bien definido. Por otra parte, con la finalidad de buscar nuevas proteínas que interaccionen con la cinasa IRAK1 y que pudieran regular su participación en la vía de señalización del TLR4, en nuestro laboratorio encontramos que IRAK1 interacciona con la proteína UBA3 por el sistema de doble híbrido en levaduras. Se sabe que la proteína UBA3 es la subunidad catalítica de un heterodímero conocido como enzima activadora de Nedd8 (NAE), la cual se encarga de activar a la proteína Nedd8 durante el proceso de Neddilación. Aún más, se ha reportado que dependiendo del estado de neddilación de algunas proteínas éstas pueden activarse o bien regular su interacción con otras proteínas. Por lo tanto, debido a que en el ensayo de doble híbrido encontramos que IRAK1 interacciona con la proteína UBA3, a que el CaSR se relaciona con procesos inflamatorios y considerando que previamente se reportó que el CaSR regula la neddilación de la proteína Cullina 1 para regular su actividad, en este trabajo nos planteamos la hipótesis de que el CaSR promueve la neddilación de IRAK1 para que se establezca un mecanismo de comunicación entre el TLR4 y el CaSR. Nuestros resultados indican que la estimulación del CaSR promueve la neddilación de la cinasa IRAK1 en células THP-1 y se disminuye considerablemente al emplear un modulador alostérico negativo del CaSR. Estos hallazgos posicionan al CaSR como un importante regulador de procesos inflamatorios y a IRAK1 como un nuevo sustrato de neddilación.

Este proyecto fue apoyado por los donativos CONACYT #240119, la Fundación Miguel Alemán, A.C. y por la beca CONACYT #420871 (TY G-L).



Efecto de la IL-12 en la expresión y metilación de genes asociados a citotoxicidad y responsables de la actividad antimicrobiana en células T CD8 efectoras de neonatos y adultos humanos

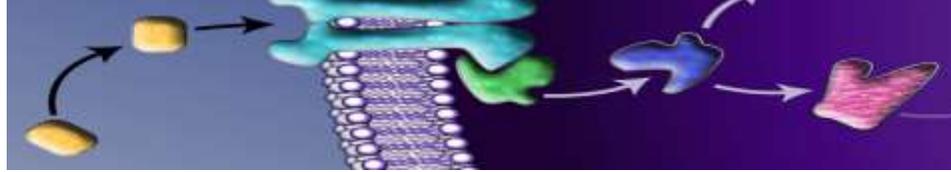
Darely Yarazeth Gutiérrez Reyna¹, Oscar Ramírez Pliego², Angélica Santana Calderón³. Centro de Investigación en Dinámica Celular, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Av. Universidad 1001, col. Chamilpa. Cuernavaca, Mor. C.P. 62209. Tel. 3297000, ext. 3666. Correo: santana@uaem.mx³

La OMS reportó que la mortalidad por infección en niños menores de 6 meses alcanza 4 millones al año, por lo que es prioridad de la OMS bajar en al menos 50% esa cifra para el 2018[1]. Los neonatos tienen una respuesta inmune adaptada a su vida placentaria y a la transición del nacimiento y la confrontación repentina a un ambiente muy rico en microorganismos. Esto hace que el neonato sea más bien inmunotolerante, lo que lo pone en un alto riesgo a las infecciones por patógenos intracelulares. Los linfocitos TCD8+ neonatales presentan una baja función citotóxica. La IL-12 es una citocina clave en la diferenciación de linfocitos citotóxicos y es relevante en la citotoxicidad de linfocitos T CD8 neonatales [2]. La producción de IL-12 es muy baja en neonatos y no alcanza los niveles del adulto hasta los 12 años de edad [3]. La IL-12 lleva a la activación de NF- κ B y STAT4, que pudieran direccionar a complejos remodeladores de la cromatina a regiones cercanas a sus genes blanco, modificando así el panorama de metilación en los promotores de estos genes. En un estudio transcriptómico en el laboratorio, se encontraron subexpresados genes implicados en citotoxicidad en linfocitos T CD8 de neonatos humanos y en cambio, están sobreexpresados genes responsables de actividad antimicrobiana en comparación con los linfocitos T CD8 de adultos [4].

En este trabajo, evaluamos el efecto de las señales de IL-12 junto con la estimulación a través del TCR y CD28 sobre el perfil de metilación de los genes asociados con citotoxicidad y a actividad antimicrobiana que se encontraron con niveles de expresión alterados en células T CD8 neonatales. Se realizó un análisis del estado de metilación de islas CpG de elementos reguladores (promotor/enhancer) que pudieran encontrarse metiladas por MeDIP y se relacionó con sus niveles de expresión por qPCR. Conocer el mecanismo epigenético por el cual la IL-12, en conjunto con la activación a través del TCR y CD28, ejerce cambios en la expresión de genes de citotoxicidades relevante para comprender el mecanismo de maduración de los linfocitos T CD8 neonatales.

Referencias.

1. PrabhuDas, M. et al. "Challenges in infant immunity: implications for responses to infection and vaccines.," *Nat. Immunol.* (2011) Vol. 12, no. 3, pp. 189–94.
2. McCarron, MJ and Reen "Neonatal CD8 T cell differentiation is dependent on Interleukin 12. *Human Immunology* (2010) 71 pp 1172-1179
3. Cartro, P. et al. DNMT3L interacts with transcription factors to target DNMT3L/DNMT3B to specific DNA sequences. *Biochimie* (2014). Vol. 104, pp. 36-49.
4. Galindo Albarrán, A. (2014) Tesis doctoral Universidad Autónoma del Estado de Morelos.



Efectos del resveratrol en el estrés oxidante y en la expresión de SERCA2 en cardiomiocitos de rata neonata

Abigail Guzmán-Bárceñas, Gabriela Rodríguez-Rodríguez, Ángel Zarain-Herzberg

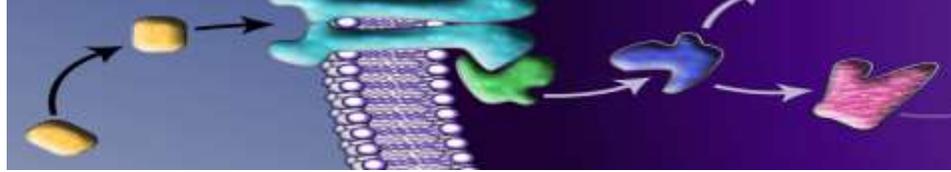
Departamento de Bioquímica, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México. Av Universidad #3000, C.U., México, D.F., C.P. 04510 Tel. 56232258. e-mail: abiguba@gmail.com

El resveratrol (3,4',5 trihidroxiestilbeno) es un polifenol que actúa como fitoalexina, naturalmente se encuentra en distintos frutos como ciruelas, moras, cacahuates y uvas. Se ha demostrado que el Resveratrol puede activar indirectamente a la desacetilasa de histonas tipo III dependiente de NAD⁺ celular -SIRT1-, por medio de AMPc, este último puede actuar sobre factores de transcripción como p53 y NFκB entre otros. Algunas investigaciones muestran que SIRT1 protege al corazón del estrés a través de la regulación de la síntesis de antioxidantes y disminución de radicales libres de oxígeno y nitrógeno.

Por otra parte el resveratrol incrementa la expresión de la bomba de calcio ATP dependiente (ATPasa-Ca²⁺) del retículo sarco/endoplásmico (SERCA2a) y por tanto de la función cardíaca en ratones diabéticos lo que sugiere que SIRT1 podría funcionar como activador transcripcional de la expresión del gen *SERCA2*. Además el resveratrol puede tener efecto sobre el estado homeostático celular, disminuyendo el calcio intracelular para disminuir la apoptosis, por medio de la inhibición de la actividad de caspasa 3 y un aumento en la expresión de Bcl-2 la cual es una proteína anti-apoptótica, así como a una baja en la expresión proteínas pro-apoptóticas como Bax y Bim.

En este proyecto se investiga el efecto del resveratrol sobre la expresión de la bomba de calcio SERCA2 en cultivos primarios de cardiomiocitos de rata neonata sometidos a estrés oxidante. Como resultados hemos encontrado que el resveratrol 48 h [150 μM] aumenta la expresión de SERCA2a (2.5 veces), SIRT1, BIM (4.5 veces) y Bcl-2 (2.41 veces). Por otro lado, también se observó un aumento en la expresión de genes antioxidantes como catalasa (4.4 veces) y superóxido dismutasa (2.8 veces). Adicionalmente encontramos que el resveratrol protege a los cardiomiocitos contra el estímulo oxidante por H₂O₂ [50μM] por 12 h, promoviendo una disminución considerable para Caspasa-3 activa evaluada por western blot y una reducción en la fragmentación de DNA sugiriendo una disminución en la apoptosis.

Agradecimientos: Este trabajo fue apoyado por los proyectos de A.Z.-H. CONACYT 164413 y UNAM-PAPIIT IN213613. A.G.-B. es becaria CONACYT No. 630745



Efecto antitumoral del ácido nordihidroguaiarético a través de la inducción del estrés oxidante y la modulación de la proteína Nrf2 en un modelo de cáncer de vejiga humano.

Jacqueline Hernández-Damián^a, Pedro Rojas-Morales^a, Gustavo Ignacio Cervantes^a, José Pedraza-Chaverri^{*a}

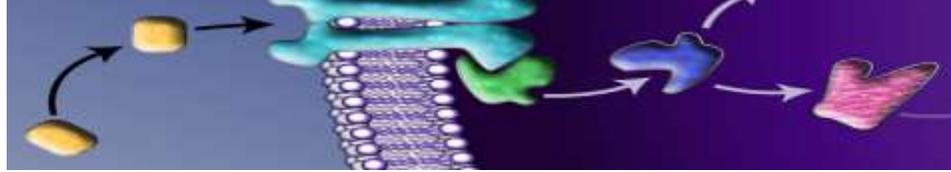
^aDepartamento de Biología, Facultad de Química, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad , 04510, D.F., Mexico.

Autor responsable

José Pedraza-Chaverri, Laboratory 209, Edificio F, Facultad de Química, Departamento de Biología, Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM), Ciudad , 04510, D.F., Mexico.

Teléfono/fax: +52 55 5622-3878. E-mail: pedraza@unam.mx

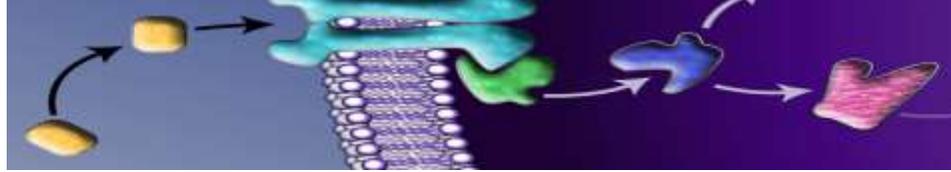
El ácido nordihidroguaiarético (NDGA) es un compuesto fenólico natural obtenido a partir de *Larrea tridentata*. Esta molécula ejerce diversos efectos antitumorales en varios modelos *in vitro* e *in vivo*. En este estudio, hemos identificado al Factor Nuclear (Eritroide-derivado 2)-relacionado 2 (Nrf2) como un blanco del NDGA en un modelo de cáncer de vejiga. El tratamiento con NDGA disminuyó la viabilidad celular y el crecimiento celular a partir de dosis de 10 μ M a las 48 y 72 h. Asimismo el tratamiento con NDGA promueve la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés) y la pérdida de potencial de membrana mitocondrial en las células HTB4 a partir de las 2h. El estímulo con NDGA induce una regulación positiva de las proteínas Nrf2, hemoxigenasa 1(HO-1), glutatión reductasa (GR) y NAD(P)H deshidrogenasa, quinona 1 (NQO1); indicando la inducción de estrés oxidante en nuestro modelo. Este trabajo muestra que el NDGA ejerce propiedades antitumorales al inducir estrés oxidante, a través de la modulación de la proteína Nrf2 y las enzimas antioxidantes fase II.



EFFECTO DE LA DEFICIENCIA DE NUTRIENTES ESENCIALES SOBRE EL ESTADO ENERGÉTICO Y EL METABOLISMO INTERMEDIO EN CÉLULAS HEPG2.

Alain de J. Hernández-Vázquez, Elizabeth Moreno-Arriola, Daniel Ortega-Cuellar Ana Salvador-Adriano y Antonio Velázquez Arellano. Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. Unidad de Genética de la Nutrición, INP. Av. Del Iman #1, Insurgentes Cuicuilco, Delg. Coyoacán. C.P. 04530. Tel. 56063489 velare@unam.mx

En el laboratorio se han realizado estudios sobre la deficiencia de biotina (BtDEF), esta vitamina hidrosoluble pertenece al grupo B, es un nutriente esencial y grupo prostético de las carboxilasas. En mamíferos existen 4 carboxilasas que catalizan reacciones en el metabolismo intermediario: La piruvato carboxilasa (PC), la carboxilasa de acetil-CoA (ACC), propionil-CoA carboxilasa (PCC), 3- metilcrotonil_CoA carboxilasa (MCC). Estas proteínas se sintetizan de novo como apoenzima y su forma activa (holoenzimas) se requiere de la unión de la biotina que es catalizada por la enzima de holocarboxilasa sintetasa (HCS). Nuestros hallazgos indican que BtDEF provoca un déficit de energía y una consiguiente activación de AMPK. Además, mediante el análisis de los transcriptomas de hígado de rata, el gusano *C. elegans* y la levadura *S. cerevisiae*, se encontró que muchos de los genes participantes del metabolismo intermediario cambiaron su expresión en una forma similar en las 3 especies. Transcriptos para utilización de glucosa y la lipogénesis disminuyeron, mientras que aumentaron los de la β -oxidación y de la gluconeogénesis. Estos resultados podrían deberse al déficit de ATP que actuaría como una "señal" activación de la AMPK y se transmite al genoma alterando su función. Por otro lado, en 1984 Spence y Kudelka mostraron que el GMP cíclico (cGMP) revierte la disminución en el mRNA y la actividad de la glucocinasa (GK) hepática en la BtDEF, a través de una vía de señalización que implica la participación del cGMP. Sin embargo, se desconoce si el cGMP, a través de la proteína quinasa G (PKG), modifica la expresión de otros genes del metabolismo intermediario que están alterados en la BtDEF. En este proyecto se pondrán a prueba las ideas anteriores, para contribuir al conocimiento de los mecanismos por los que la BtDEF afecta la expresión de genes del metabolismo de carbono. También, se investigará si se obtienen resultados similares con la deficiencia de tiamina, porque esta vitamina también tiene, como la biotina, una función esencial en el ciclo de Krebs y la fosforilación oxidativa. Con esto, se tendrá una mejor idea de si los efectos que hemos descubierto en la BtDEF pueden ser generalizables a otros nutrientes esenciales para la homeostasis energética celular. Encontramos que la privación de nutrientes esenciales como la biotina y tiamina causa un déficit de energía y un incremento en la activación del sensor energético celular AMPK, ya que es fosforilada en respuesta al cambio en la relación AMP/ATP, la deficiencia de biotina produce cambio en la expresión de las proteínas del metabolismo intermedio similares a los previamente reportados sobre la expresión de genes como la glucocinasa, fosfoenolpiruvato carboxilasa y sintasa de ácidos grasos. El cGMP solo tuvo efecto revirtiendo la disminución de la GK causada por la deficiencia de biotina. Proyecto financiado con recursos DGAPA-PAPIIT-RN208214 y CONACYT-CB166857



Participación de la esfingosina-1 fosfato en el funcionamiento del complejo Lyn-TRAF-6/TAK-1 del receptor TLR-4 en células cebadas.

Alfredo Ibarra-Sánchez¹, María Teresa Romero-Ávila², Jean A. Castillo-Badillo², J. Ruth Ángeles-Bracamontes³, Adolfo García-Sáinz², y Claudia González- Espinosa^{1*}.
cgonzal@cinvestav.mx

¹Centro de Investigación y de Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional. Departamento de Farmacobiología. Calzada de los Tenorios 235, Colonia Granjas Coapa, Delegación Tlalpan. México, D.F. C.P. 14330

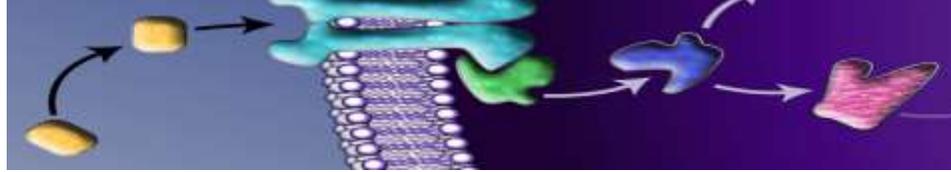
²Universidad Nacional Autónoma de México. Instituto de Fisiología Celular. Circuito Exterior S/N, Ciudad Universitaria, Colonia Copilco el Alto, Delegación Coyoacán. México, D.F. C.P. 04510

³Unidad Académica de Ciencias Naturales de la Universidad Autónoma de Guerrero. Av. Javier Méndez Aponte Núm. 1, Fracc. Servidor Agrario, Chilpancingo, Guerrero, C.P. 39070.

El receptor Toll-like 4 (TLR4) reconoce al lipopolisacárido (LPS) de bacterias Gram-negativas e inicia numerosas respuestas de la inmunidad innata. La señalización de receptores acoplados a proteínas G (GPCR) puede contribuir a la señalización iniciada por el TLR4 en varios tipos celulares pero este fenómeno no se ha caracterizado en células cebadas (CC). La esfingosina-1-fosfato (S1P) es un esfingolípido bioactivo que se genera a partir de la esfingosina por actividad de las cinasas de esfingosina 1 y 2 (SphK1 y 2) y actúa en una familia de receptores para S1P acoplados a proteínas G (S1P1-5). Recientemente, en nuestro laboratorio se encontró que las CC carentes de la cinasa Lyn secretan una menor cantidad de TNF en respuesta al LPS que las CC silvestres. Debido a que la cinasa Lyn controla la actividad de la SphK1 en respuesta al receptor FcεRI, decidimos explorar si una deficiencia en la producción de S1P podría ser la responsable del defecto observado en las CC Lyn ^{-/-}. Primero, se realizaron experimentos para saber si la S1P era el factor necesario en el acoplamiento del receptor TLR4 con la secreción de TNF en las células deficientes de Lyn. En una segunda serie de experimentos, se determinó la actividad de la enzima ShpK1 estimulada por el receptor TLR4 en células carentes de la cinasa Lyn. Por último se evaluó la fosforilación de las proteínas ERK, P38, JNK, TAK-1 e IKK. Se encontró que la S1P mejora la secreción de TNF en respuesta a LPS en células Lyn ^{-/-}, que la actividad de la ShpK1 es menor en CC Lyn ^{-/-} que en CC WT y que las células Lyn ^{-/-} muestran una mejor activación de las cinasas TAK-1 e IKK en presencia de S1P+LPS. Nuestros resultados indican que la cinasa Lyn participa en el sistema de transducción de señales del receptor TLR4 contribuyendo a la producción de S1P en las CC.

Proyecto apoyado por los donativos DGAPA IN200812, CONACyT 177556 y

CONACyT-ANR 188565



Las señales coestimuladoras del TLR5 inducen la fosforilación de IKK y cJun favoreciendo la producción de IFN- γ en linfocitos T CD4⁺ neonatales.

Rosario Labastida¹, Otoniel Rodríguez¹, Linda Kempis¹, Angélica Santana¹.

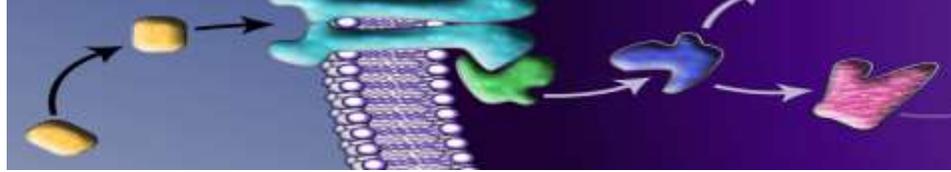
1.- Centro de investigación de Dinámica Celular; Universidad Autónoma del estado de Morelos.

Av. Universidad 1001 Col. Chamilpa, CP 62209, Cuernavaca Morelos México. Teléfono de laboratorio. 7773297000 Ext. 3667

santana@uaem.mx

Los linfocitos T de neonatos humanos presentan una escasa producción de citocinas Th1, que los lleva a ser una población altamente susceptible a infecciones por patógenos intracelulares. La respuesta prevalente de los neonatos esta sesgada hacia Th2, por la expresión preferencial de IL-4 y de IL-13[1][2]. Además, los linfocitos T neonatales tienen una expresión baja de todas las citocinas efectoras pero son susceptibles a ser activadas con un umbral de activación mucho más alto que las células de adulto. Se ha reportado que los flujos de calcio en linfocitos neonatales son más altos que en adultos, lo que posiblemente lleva a una mayor activación del factor transcripcional NFAT. En cambio se encontró que la activación de AP1 se encuentra disminuida en los linfocitos T CD4⁺ neonatales[3]. Los receptores de patrones moleculares tipo Toll (TLRs), que se expresan en los linfocitos T, son receptores importantes en la activación y diferenciación en células efectoras, promoviendo la proliferación celular y la expresión de citocinas efectoras, en particular la respuesta Th1[4]. En el presente trabajo, estudiamos el efecto que tiene la activación a través de TLR5 en presencia o ausencia de las señales a través del receptor de antígenos (TCR) en la activación de células T CD4⁺ de neonatos y adultos. Se evaluó la fosforilación de IKK y fosforilación de cJun, la expresión de las citocinas firma de Th1, Th2, Th17 y Treg tanto a nivel del mRNA como de la proteína por citometría de flujo. También evaluamos la expresión de los receptores característicos de estas poblaciones y la proliferación celular. Nuestros resultados muestran que en las células neonatales, las señales a través del TLR5 promueven la fosforilación de cJun e IKK. Nuestros resultados indican que las señales de TLR5 complementan a las señales del TCR, llevando a una eficiente activación de los factores transcripcionales AP1 y NF κ B. Esto culmina con la producción de citocinas proinflamatorias como el IFN- γ , indicando que las señales de TLR5 favorecen un perfil tipo Th1. Esto pudiera ser relevante en el diseño de vacunas en las que se pretende favorecer una memoria tipo TH1 en los neonatos.

- [1] B. Adkins, C. Leclerc, and S. Marshall-Clarke, "Neonatal adaptive immunity comes of age.," *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 4, no. 7, pp. 553–64, Jul. 2004.
- [2] L. M. Ribeiro-do-couto, L. C. M. Boeije, J. S. Kroon, B. S. Breur-vriesendorp, L. A. Aarden, and C. J. P. Boog, "High IL-13 production by human neonatal T cells : neonate immune system regulator ?," pp. 3394–3402, 2001.
- [3] A. C. Palin, V. Ramachandran, S. Acharya, and D. B. Lewis, "Human neonatal naive CD4⁺ T cells have enhanced activation-dependent signaling regulated by the microRNA miR-181a.," *J. Immunol.*, vol. 190, no. 6, pp. 2682–91, Mar. 2013.
- [4] M. Mccarron and D. J. Reen, "Activated Human Neonatal CD8 T Cells Are Subject to Immunomodulation by Direct TLR2 or TLR5 Stimulation," *J. Immunol.*, vol. 182, pp. 55–62, 2009.



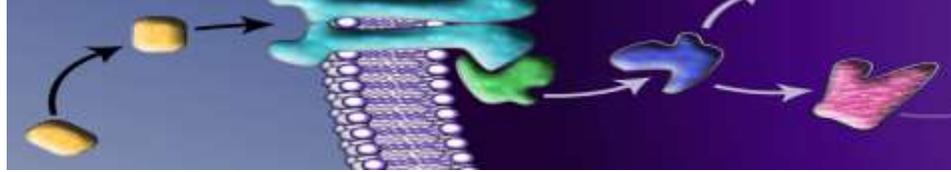
El transporte núcleo-citoplasmático de la GTPasa Gpn1 es importante para la localización subcelular de la RNA polimerasa II y RPAP2.

Bárbara Lara Chacón, Mayra Martínez Sánchez, Roberto Sánchez Olea y Mónica R. Calera. Instituto de Física, UASLP. Av. Manuel Nava no. 6, Zona Universitaria, C.P. 78290, San Luis Potosí, SLP. Tel: (444) 826-23-00 ext 5717. Email: mcalera@ifisica.uaslp.mx

Gpn1, Gpn2 y Gpn3 conforman la familia de GTPasas Gpn, la cual recibe su nombre por la presencia de un motivo estructural formado por glicina, prolina y asparagina. La Gpn1 es esencial para la vida, su secuencia está altamente conservada desde Arquea hasta eucariontes y se reportó por primera vez por su interacción con XPA, una proteína reparadora del DNA. Gpn1 también se ha asociado con la RNA polimerasa II, la enzima que sintetiza todos los mRNAs y con la proteína RPAP2, una fosfatasa del dominio CTD de la Rpb1.

Recientemente en nuestro laboratorio se reportó la presencia de una señal de exporte nuclear (NES) en el dominio carboxilo terminal de Gpn1, la cual regula los ciclos de transporte del núcleo al citoplasma de esta proteína (Reyes Pardo et al., 2012, BBA 1823:1756). En este trabajo nuestro objetivo fue determinar si este ciclo de transporte núcleo-citoplasmático de la GTPasa Gpn1 es importante para la localización subcelular de Rpb1 y de RPAP2. Para alcanzar este objetivo empleamos una estrategia de sustitución molecular de la Gpn1 endógena por Gpn1(wt)-HA o la versión mutante Gpn1(V302A-L304A)-HA, la cual es deficiente en la señal de exporte nuclear. Utilizando shRNAs suprimimos específicamente la expresión de la proteína Gpn1 endógena y por ensayos de inmunofluorescencia se determinó la localización subcelular de Rpb1 y RPAP2. Observamos que tanto Rpb1 como RPAP2 se deslocalizan parcialmente del núcleo y citoplasma, respectivamente, en ausencia del ciclo de transporte de la Gpn1.

Este proyecto se realizó con apoyo de los proyectos Conacyt Ciencia Básica 220514 y Conacyt-Fondo de Salud 180825, a RSO así como del Fondo de Apoyo a la Investigación de la UASLP C14-FAI-04-15-15 a MRC;

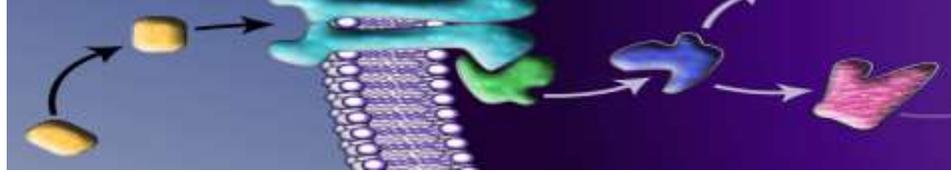


Efecto de la claritromicina sobre monocitos/ macrófagos de pacientes con enfermedad arterial coronaria

Laura Sherell Marín-Jáuregui ¹, Carlos David Escobedo-Urbe ², Berenice Hernández-Castro ¹, Jorge Carrillo-Calvillo ², Adriana E. Monsiváis-Urenda ^{1*}

¹ Departamento de Inmunología, Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. ² Departamento de Cardiología, Hospital Central "Dr. Ignacio Morones Prieto", San Luis Potosí, México. ***Autor Correspondiente:** Dra. Adriana E. Monsiváis-Urenda ¹; Av. V. Carranza 2405, C.P. 78210, San Luis Potosí, S.L.P., México. Teléfono y fax: (52) 4448177706 E-mail: aurenda@gmail.com.

Introducción. La enfermedad arterial coronaria (EAC) es un importante problema de salud. Además de los factores de riesgo conocidos para el desarrollo de la enfermedad arterial coronaria, el empleo de antibióticos macrólidos se ha asociado con un aumento en el riesgo de eventos cardiovasculares. No se conoce con claridad la(s) causa(s) de este incremento en el riesgo cardiovascular, pero se postula que puede ser debido a un efecto del macrólido sobre monocitos/macrófagos. Es por ello que el objetivo de este estudio fue evaluar el efecto del macrólido claritromicina sobre la diferenciación y polarización de macrófagos tanto en sujetos sanos como en pacientes con EAC. **Métodos.** Se diferenciaron macrófagos a partir de monocitos a través de GM-CSF o M-CSF en presencia o ausencia de claritromicina. Se analizó la expresión de CD68, CD163 y CD14. Además, se indujo la polarización M1 o M2 a través de IFN- γ e IL-4. Posteriormente, se analizó por citometría de flujo la expresión otros marcadores M1 y M2. **Resultados.** La exposición a la claritromicina disminuyó la expresión de CD14 y de otros marcadores M1 en macrófagos derivados de monocitos. Asimismo, disminuyó la expresión de moléculas M2, como CD206 y CD163. Los cambios observados fueron similares en individuos sanos y en pacientes con EAC. Por otro lado, encontramos mayor expresión de CD163, en comparación con individuos sanos; sin embargo, no se observaron diferencias entre ambos grupos tras la exposición a claritromicina. **Conclusión.** En sujetos sanos la claritromicina favorece un estado anti-inflamatorio al disminuir macrófagos M1, sin embargo en pacientes con EAC, la claritromicina pudiera promover la inestabilidad de la placa aterosclerosa al disminuir la población de macrófagos con fenotipo reparador.



Participación de IRS-1 e IRS-2 en la proliferación y migración de células de cérvix VPH positivas

Anabel Martínez Baez¹, David Martínez Pastor¹, Guadalupe Ayala Aguilar¹, Julieta Ivone CastroRomero^{1,2}

Instituto Nacional de Salud Pública, Cuernavaca, Morelos¹, Universidad Latinoamericana, Campus Cuernavaca². gayala@insp.mx

Introducción: En los últimos años se ha demostrado que existen cambios en la expresión de los sustratos del receptor de insulina 1 y 2 (IRS-1 y 2) en diversos tipos de cáncer, tales como mama, pulmón, próstata, liposarcomas, miosarcomas y neuroblastoma¹. Se ha observado que tanto la expresión como la función de las IRS's

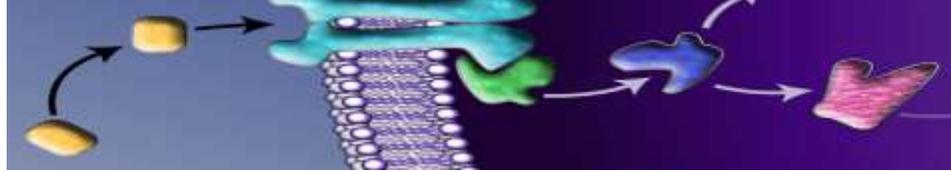
son dependientes del tejido. Así mismo, IRS-1 se ha relacionado con la proliferación, el crecimiento y la inhibición de la apoptosis; mientras que IRS-2 se ha vinculado con metástasis, motilidad e invasión². La relación entre la expresión de estos sustratos ha sido poco estudiado en el cáncer cervicouterino, neoplasia que presenta una alta incidencia y mortalidad en México y a nivel mundial; sin embargo, en células SiHa

(VPH16+) se ha demostrado que la insulina ejerce sus efectos sobre la proliferación y apoptosis activando Akt y ERK1/2, ambas moléculas participan en las vías de señalización PI3K y MAPK, respectivamente³; se desconoce si esta activación se lleva a cabo a través de la activación de las IRS's. **Objetivo:** Investigar la participación de IRS-1 e IRS-2 en la vía de señalización del receptor de insulina en respuesta a la

insulina y su participación en la proliferación y migración en células HeLa. **Metodología:** En este estudio *in vitro* se usó la línea celular HeLa (VPH18+), y como controles, las líneas celulares C-33A (VPH-), MCF7 (cáncer de mama) y HaCat (queratinocitos). La expresión basal de los genes IR (receptor de insulina), IRS-1 e IRS-2 se realizó por RT-PCR. Los efectos de insulina sobre la proliferación celular se midieron con un kit comercial para MTT. Los cambios en la expresión y fosforilación de las proteínas IR, IRS-1, IRS-2, PI3K, Akt, ERK1/2 en respuesta a insulina se hizo mediante Western Blot, usando anticuerpos específicos para cada proteína. Los ensayos de migración celular se realizaron utilizando la técnica de "cicatrización de herida" o "wound healing". **Resultados:** En condiciones basales, las dos isoformas del IR se expresaron en HeLa, mientras que en C-33A se expresó únicamente la isoforma A. Los cambios en proliferación en HeLa, C-33A y HaCat después del estímulo con insulina muestran que no hubo diferencia estadísticamente significativa con ninguna de las dosis utilizadas (10, 50 y 100 nM). El estímulo con insulina (50nM) indujo la expresión y activación de las proteínas IR, IRS1, p-IRS1, IRS2, p-IRS2, PI3K, p-PI3K, ERK1/2, p-ERK1/2, Akt1 y p-Akt1, cuyos incrementos más altos se observaron a los 15 y 30 minutos post- estímulo. La migración de células HeLa incrementó después de las 48 horas con el estímulo de insulina 100 nM, mientras que en las células HaCat el incremento se observó a partir de las 24 horas con una dosis menor de insulina (10nM). **Conclusión:** Las células HeLa presentan la maquinaria necesaria para la activación de las dos vías principales de señalización por la insulina, activándose primordialmente la vía PI3K, a través de IRS-2. La proliferación celular no cambió en respuesta a la insulina, mientras que la migración, incrementó ligeramente en respuesta al estímulo.

Bibliografía

- 1.- Lee AV, Jackson JG, Gooch JL, Hilsenbeck SG, Coronado-Heinsohn E, Osborne CK. Mol Endocrinol. 1999; 13:787-96.
- 2.- Coussens LM, Werb Z. Nature. 2002; 420:860-7.
- 3.- Serrano ML, Sanchez-Gomez M, Bravo MM, Yakar S, LeRoith D. Hormone and metabolic research. 2008; 40:661-7



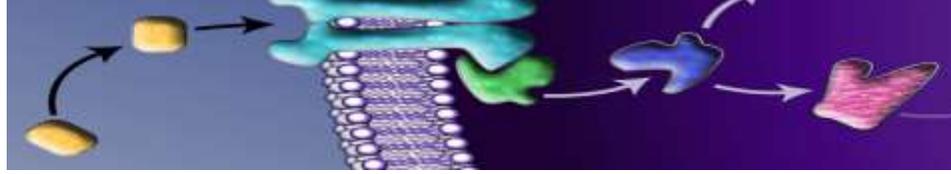
Caracterización del proceso de arresto y muerte celular en mitosis inducido por curcumina en un modelo de Leucemia Mieloide Crónica

Martínez Castillo M.¹, Méndez García L.A.², Córdova E.J.², Bonilla Moreno R.¹, Villegas Sepúlveda N.^{1*}

¹ Departamento de Biomedicina Molecular, Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (CINVESTAV) C.P. 07360; ² Laboratorio de Inmunogenómica y Enfermedades Metabólicas, Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). *

nvillegas@cinvestav.mx; 57473800 ext. 5023.

En la búsqueda de alternativas para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer destaca el estudio de sustancias de origen natural o sintéticas capaces de retardar, detener o revertir el proceso de carcinogénesis. La curcumina es un fitoquímico proveniente de los rizomas de la planta *Curcuma longa* con capacidades tanto citostáticas como citotóxicas en diferentes líneas tumorales y modelos animales de carcinogénesis. Previamente nuestro grupo de trabajo ha demostrado que la curcumina induce un arresto en la fase G2/M que correlaciona en dosis y tiempo con un efecto tóxico en una línea celular de leucemia mieloide crónica (K562). Con este antecedente, el objetivo del presente trabajo fue evaluar si en dicho modelo, el proceso de arresto y muerte celular se encuentran vinculados y ocurren particularmente en mitosis. Para probar esta hipótesis, expusimos la línea celular K562 a una dosis de 20 μ M de curcumina a diferentes tiempos y evaluamos el índice mitótico mediante conteo de núcleos por microscopía confocal, así como la detección de marcadores de mitosis (H3S10p), mediante citometría de flujo. A través de estos ensayos determinamos que las células arrestadas en mitosis presentan alteraciones en la arquitectura del huso mitótico y cambios en la localización de proteínas como Astrina, importantes para la estabilidad de microtúbulos y cinetocoros. Consistentemente detectamos por western blot acumulación de marcadores de arresto en mitosis (H3S10p) y cambios en diferentes proteínas (hiperfosforilación de Bub1, acumulación de Securina y Ciclina B1), que sugieren una activación del punto de ensamblaje del huso, el principal sistema de control de ciclo celular que permite arrestar a las células en mitosis. Adicionalmente, bajo el mismo esquema de tratamiento detectamos la pérdida de la permeabilidad de la membrana plasmática, así como un procesamiento y corte parcial de marcadores apoptóticos como caspasa-8,-9 y-3 y su sustrato PARP; una reducción en los niveles de proteínas antiapoptóticas (Bcl-2) y un aumento en pro-apoptóticas (Bax). También detectamos mediante TUNEL una fragmentación parcial del DNA, que ocurre específicamente en la fase G2/M. Estos datos sugieren un tipo de muerte celular distinta a una apoptosis canónica que se caracteriza por un procesamiento de caspasas y fragmentación de DNA totales. Pudimos determinar por citometría de flujo mediante doble marcaje (caspasa-3/H3S10p) que parte de esta muerte celular ocurre en mitosis. Interesantemente en el modelo de K562 que es deficiente en p53, la curcumina induce una acumulación nuclear de su gen parálogo p73 y cambios en la expresión y niveles proteicos de algunos de sus genes blanco (p21, Bax y PUMA). Nuestros datos sugieren que la curcumina induce un arresto en mitosis posiblemente a través de la activación del punto de control de ensamblaje del huso y una muerte celular en mitosis con características distintas a una apoptosis canónica. En nuestro modelo carente de p53, la proteína p73 podría participar en la regulación del arresto y muerte celular.



Efectores moleculares inducidos por el extracto acuoso de la planta metatera durante el proceso de cicatrización en el modelo *in vivo*.

Adriana Martínez Cuazitl^{1*}, María del Consuelo Gómez García¹, Virginia Sánchez Monroy^{1,2}, Marlon Rojas López³, Raúl Jacobo Delgado Macuil³, Mario García Solís⁴, David Guillermo Pérez Ishiwara^{1,3}.

1. Laboratorio de Biomedicina Molecular I, ENMyH-IPN; Av. Miguel Othón de Mendizabal s/n Col. La Escalera, C.P. 07320., México. *Doctorado en Ciencias en Biotecnología. 2. Escuela Militar de Graduados de Sanidad. 3 Centro de Investigación de Biotecnología Aplicada- Tlaxcala, IPN, Ex-Hacienda San Juan Molino Carretera Estatal Tecuexcomac-Tepetitla Km 1.5, C.P. 90700., Tlaxcala, México. 4. Departamento de Patología, Hospital General de Tláhuac, México. Teléfono: 57296000 ext 55534, 55539 y 87816 ishiwaramx@yahoo.com.mx

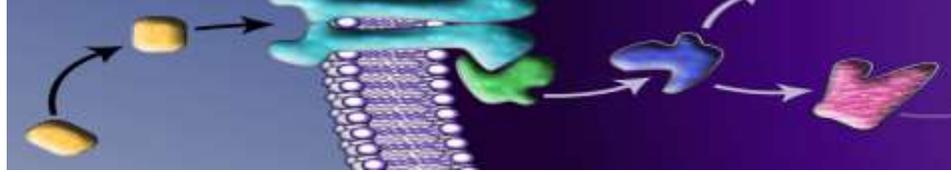
El proceso de cicatrización es un proceso fisiológico complejo altamente ordenado cuya finalidad es restaurar la integridad estructural y funcional de la piel; el cual está caracterizado por tres fases, dicho proceso involucra la participación de diferentes células, la matriz extracelular, así como la generación de diversos mediadores como citocinas y factores de crecimiento¹. Mediante ensayos *in vitro*, nuestro grupo de investigación evidenció que el extracto acuoso de la planta metatera (familia Scrophulariaceae) estimula la proliferación, diferenciación, migración y adhesión celular². *In vivo* observamos que este extracto aumenta la contracción de la herida, la reepitelización, la formación y la orientación de los fibroblastos e incrementa el contenido total y orientación de las fibras de colágena a los 15 días^{3,4}.

El objetivo del presente trabajo fue determinar los efectores moleculares y las vías de señalización inducidas por el extracto acuoso de la planta metatera en el modelo *in vivo* y correlacionarlos con los cambios morfométricos e histopatológicos observados.

Nuestros resultados mostraron que el extracto de la planta metatera regula la expresión de TGF β 1 y la activación de la vía canónica smad 2/3 y no canónica ERK1/2. Adicionalmente, el extracto regula la expresión de moléculas relacionadas con proliferación y diferenciación de fibroblastos. De manera interesante este extracto estimula la síntesis, neoformación, maduración y arreglo de las fibras de colágena. Estos eventos correlacionan con los resultados morfométricos, en los que el extracto de la planta acelerará el cierre de la herida en al menos 48 h comparado con el proceso natural.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que el extracto acuoso de la planta metatera induce la expresión de moléculas y vías de señalización que regulan eventos moleculares y celulares de las tres fases del proceso de cicatrización, acelerando el cierre de la herida.

1. Clark, R; Ghosh, K; and Tonnesen, M. 2006. Tissue Engineering for Cutaneous Wounds. Nature. 127 1018–1029.
2. Hidalgo, O. 2010. Tesis "Determinación del efecto cicatrizante del extracto acuoso de la planta *Bacopa procumbens* en la línea celular 3T3 de fibroblastos de ratón". IPN. LBMI
3. Ceja, L. J. A. 2013. Tesis "Evaluación del efecto cicatrizante del extracto acuoso de la planta *Bacopa procumbens*(Mill.) Greenm en un modelo murino". Tesis de Maestría en Biomedicina Molecular. ENMH IPN. México, D.F
4. Martínez, A; Ceja, A; Gómez, C; Buenrostro, B; San Martín, E; Paz, F; García, M and Pérez, G. 2014. Effect of Metatera Extract on Wound Closure. Journal of Chemical, Biological and Physical Sciences. 4(5), 18–24.



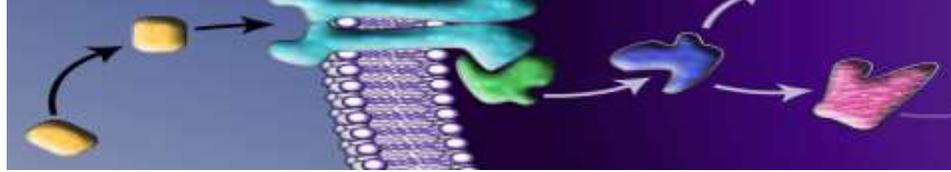
Regulación de la distribución subcelular de la GTPasa Gpn1 en células de mamífero.

Mayra Martínez Sánchez, Mónica R. Calera y Roberto Sánchez Olea. Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av Manuel Nava no. 6, Ciudad Universitaria, C.P. 78290, San Luis Potosí, SLP. Tel. (444) 826-2300 ext 5717. Email: rsanchez@ifisica.uaslp.mx

Gpn1 es miembro de la familia de GTPasas Gpn, la cual incluye también a Gpn2 y Gpn3. Los tres miembros de esta familia se encuentran presentes en todas las células eucariotas y son proteínas esenciales en la levadura *Saccharomyces cerevisiae* y otros modelos biológicos en los que se ha inactivado el gen correspondiente, incluyendo el gusano *C. elegans*. Tanto Gpn1 como Gpn3 son proteínas que se requieren para la acumulación nuclear de la RNA polimerasa II (Forget et al., 2010, Mol Cell Proteomics 9:2827; Calera et al., 2011, BBA 1813:1708), lo cual podría explicar la esencialidad de estas GTPasas. La similitud en los efectos celulares observados como consecuencia de la supresión de Gpn1 o Gpn3 puede deberse a que, como mostramos recientemente, Gpn1 forma un heterodímero obligado con Gpn3 en células de mamífero (Méndez-Hernández et al., 2014, FEBS Letters 588:3823). Interesantemente, la estabilidad de Gpn1 y Gpn3 depende de formar parte de este heterodímero.

Nuestro grupo de trabajo describió una señal de exportación nuclear en Gpn1 (Reyes-Pardo et al., 2012, BBA 1823:1756) que es necesaria y suficiente para mediar la exportación nuclear de Gpn1 o EYFP, respectivamente. La acumulación nuclear de la RNA polimerasa II se inhibe en presencia del inhibidor del factor de exportación nuclear Crm1, leptomicina B (Forget et al., 2010, Mol Cell Proteomics 9:2827), un resultado que es consistente con la propuesta de que la movilización de Gpn1 entre el núcleo y el citoplasma es un evento crítico en el mecanismo de importación nuclear de la RNAPII. Investigando la distribución subcelular de Gpn1 en células humanas en cultivo hemos notado que, a pesar de que en la mayoría de las células Gpn1 se encuentra en el citoplasma, en algunas células se puede distinguir claramente la presencia de Gpn1 también en el núcleo celular. Esta observación sugiere que la distribución subcelular de Gpn1 se encuentra sujeta a mecanismos reguladores aún desconocidos. En el presente trabajo se investigará que condiciones contribuyen a determinar la distribución subcelular de la GTPasa Gpn1. Específicamente se determinará la distribución subcelular de Gpn1-Ha durante el ciclo celular, así como el efecto de diversas condiciones de crecimiento y estímulos con factores de crecimiento en la localización de Gpn1.

Este proyecto se realizó con apoyo de los proyectos Conacyt-Fondo de Salud 180825 y Conacyt Ciencia Básica 220514, a RSO.



Análisis de la activación de la GTPasa Rac1 promovida por el receptor sensor de calcio (CaSR) en células de cáncer de mama MDA-MB-231: búsqueda de posibles GEFs para Rac1.

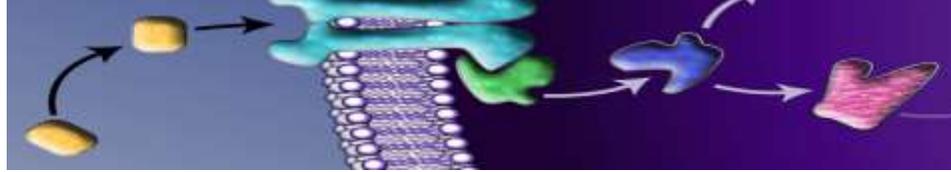
Freddy Mazariegos-Monzón^{1*}, Alejandro Castillo-Kauil¹, José Vázquez-Prado² y Guadalupe Reyes-Cruz¹⁺

Departamentos de ¹Biología Celular y ²Farmacología, CINVESTAV-IPN, Av. Instituto Politécnico Nacional 2508, Col. San Pedro Zacatenco, 07360, México, D.F., [*freddery8390@gmail.com](mailto:freddery8390@gmail.com), [*guadaluper@cell.cinvestav.mx](mailto:guadaluper@cell.cinvestav.mx)

La metástasis tumoral implica la migración y la invasión de células tumorales desde el tumor primario hacia tejidos adyacentes y órganos distantes. Estos eventos se desencadenan por la secreción de factores quimiotácticos, y factores de crecimiento que son detectados por receptores de superficie de las células tumorales, como receptores con actividad de tirosina cinasa y los receptores acoplados a proteínas G (GPCRs). El receptor sensor a calcio (CaSR) es un GPCR que detecta variaciones en la concentración de calcio extracelular y juega un papel fundamental en el mantenimiento de la homeostasis del calcio.

Las células de cáncer de mama MDA-MB-231 adquieren la capacidad de migrar hacia zonas con concentraciones altas de calcio extracelular en comparación con otras células tumorales de mama por la activación del receptor sensor de calcio (CaSR). Basados en la capacidad intrínseca del receptor sensor de calcio (CaSR) para controlar la migración celular y considerando su expresión en las células de las glándulas mamarias, hipotetizamos que el receptor sensor de calcio (CaSR) promueve la migración de células de cáncer de mama MDA-MB-231 a través de la activación de la GTPasa Rac1. En este estudio, demostramos que en las células MDA-MB-231 estimuladas con calcio extracelular y el calcimimético R-568 se promueve la activación de la GTPasa Rac1. Esta activación es dependiente del CaSR, demostrado por el efecto inhibitorio del calcilítico NPS-2143. Por otra parte, empleando herramientas bioinformáticas, analizando el patrón de corrimiento electroforético de proteínas y con ayuda de anticuerpos anti-fosfostratos para PKA y PKC hemos logrado diferenciar un patrón de bandas y creado una lista de los posibles GEFs candidatos para activar a Rac1 en las células MDA-MB-231. Nuestros resultados indican que posiblemente ARHGEF6, ARHGEF7, DOCK6, VAV2, VAV3, ARHGEF31, TIAM1 o P-REX1-2 estarían señalizando a través del CaSR para promover la activación de Rac1. El hacer la correcta identificación del GEF para Rac1, este GEF podría considerarse en un futuro como un blanco terapéutico potencial para inhibir la migración celular y posiblemente la metástasis tumoral.

Este proyecto fue apoyado por los siguientes donativos: CONACYT #240119, Fundación Miguel Alemán A.C y las becas CONACYT #556916 (F M-M) y #333656 (A K-C).

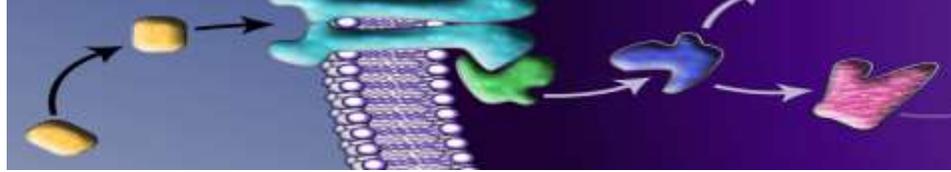


Regulación de la función de la GTPasa Gpn3 por ubiquitinación.

Lucía E. Méndez Hernández, Angélica Y. Robledo Rivera, Marina Macías Silva, Mónica R. Calera y Roberto Sánchez Olea. Instituto de Física, Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Manuel Nava 6, Zona Universitaria, C.P. 78290, San Luis Potosí, SLP. Tel: (444) 826-23-00 ext 5717. Email: rsanchez@ifisica.uaslp.mx

Las proteínas Gpn constituyen una familia de GTPasas formada por tres proteínas esenciales llamadas Gpn1, Gpn2 y Gpn3, las cuales se encuentran altamente conservadas desde levadura hasta los humanos. Aunque no se conoce mucho de las funciones celulares reguladas por estas proteínas, estudios recientes han demostrado que la acumulación nuclear de la RNA polimerasa II (RNAPII), la enzima que sintetiza los RNA mensajeros que dirigen la síntesis de todas las proteínas en organismos eucariotas, depende tanto de Gpn1 como de Gpn3. Las proteínas pueden sufrir numerosas modificaciones postraduccionales (como fosforilación, ubiquitinación, sumoilación, etc.) que tienen importantes efectos moduladores y pueden llevar al “encendido” o “apagado” de su función biológica, alterar su localización celular así como su capacidad para interactuar con otras proteínas o determinar si la proteína debe ser degradada. En análisis proteómicos globales se ha descrito que Gpn3 se ubiquitina en residuos específicos; y en estudios globales de interacción proteína-proteína se ha descrito que Gpn3 interacciona con componentes críticos del sistema de ubiquitinación. El presente proyecto tiene el propósito de identificar las condiciones experimentales adecuadas para estudiar la ubiquitinación de Gpn3, así como el mecanismo y el efecto de esta modificación postraducciona en la función de esta GTPasa. Para estudiar la ubiquitinación de Gpn3 se transfectaron células HEK293T con Ha-Ubiquitina y Gpn3-Flag. Gpn3-Flag se inmunoprecipitó con un anticuerpo anti-Flag y se determinó el grado de ubiquitinación de Gpn3 por Western blot con un anticuerpo para Ha. La adición del inhibidor del proteasoma MG132 indujo la aparición de los barridos característicos de una poli-ubiquitinación. A continuación examinamos la importancia de las lisinas K189 y K216, reportadas como ubiquitinadas en la literatura, en la ubiquitinación de Gpn3 en presencia de MG132. Las mutantes Gpn3 K189R y K216R mostraron solo una inhibición parcial en la ubiquitinación de Gpn3, por lo que variaremos las condiciones experimentales y ampliaremos la mutagénesis de lisinas en Gpn3 para aumentar el grado de dicha inhibición. Examinaremos próximamente la relevancia de la ubiquitinación en la función de Gpn3.

Este proyecto se realizó con apoyo de los proyectos Conacyt-Fondo de Salud 180825 y Conacyt Ciencia Básica 220514, a RSO.



Efecto de 100 UI/ml de Interleucina 2 sobre la proliferación, ciclo celular y expresión de CDK2 en líneas celulares de cáncer de cérvix

Pedro Fernando Morales De La Cruz, María del Carmen Lagunas Cruz, Arturo Valle

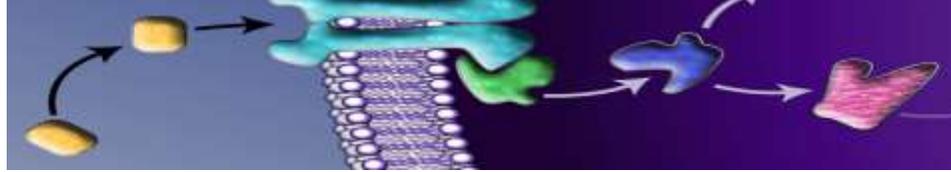
Mendiola, Benny Weiss Steider, Isabel Soto Cruz

Unidad de Investigación en Diferenciación Celular y Cáncer, FES Zaragoza-UNAM. Batalla 5 de mayo s/n. esq. Fuerte de Loreto. Col. Ejército de Oriente. Iztapalapa, MéxicoD.F. C.P. 09230. pfernando.morales@gmail.com

En México el cáncer de cérvix representa la segunda causa de muerte entre las mujeres. La carcinogénesis mediada por VPH de alto riesgo se debe principalmente a las actividades oncogénicas de las proteínas E6 y E7 las cuales son capaces de inducir la degradación de p53 y pRb respectivamente, provocando la liberación del factor de transcripción E2F, el cual regula la expresión de diversos genes involucrados en la proliferación celular como CDK2. Se han propuesto diferentes métodos para combatir el cáncer de cérvix, entre los cuales se encuentran las terapias inmunológicas basadas en citocinas utilizándolas como coadyuvantes. Una de estas citocinas candidatas para su implementación clínica es la interleucina 2 (IL-2), la cual se ha utilizado en tratamientos contra algunos tipos de cáncer. La IL-2 activa la vía de señalización JAK-STAT, la cual está involucrada en proliferación celular. Nuestro equipo de trabajo ha demostrado que las líneas de cáncer de cérvix INBL y CALO presentan el receptor funcional para IL-2 (IL-2R), también ha demostrado que a una concentración de 100 UI/ml de IL-2 se inhibe la proliferación de dichas líneas celulares. El objetivo de este trabajo fue analizar el efecto de 100 UI/ml de IL-2 sobre la proliferación, las fases del ciclo celular y la expresión de CDK2 en líneas de cáncer de cérvix.

La proliferación se evaluó mediante un ensayo de incorporación de cristal violeta, la evaluación del ciclo celular se llevó a cabo mediante citometría de flujo, y se determinó la expresión de CDK2 mediante PCR. Los resultados muestran una inhibición de la proliferación en la línea celular CALO a partir de las 24 horas, mientras que en la línea INBL se observó a partir de las 48 horas. La evaluación del ciclo celular en la línea CALO tratada con 100 UI/ml de IL-2, mostró que el 71.07% de la población celular se encontró en la fase G1 en comparación con el 58.75% presentado en células no tratadas; de manera similar, en la línea INBL el 74.78% de la población se encontró en fase G1 en comparación con el 60.68% presentado en células no tratadas. La expresión de CDK2 no mostró cambios significativos con el tratamiento de 100 UI/ml de IL-2 a las 24 horas, por lo que es necesario evaluar un periodo mayor de tiempo. Los resultados indican que la IL-2 induce un arresto en la fase G1 del ciclo celular y por tanto inhibición de la proliferación, por lo que podría considerarse como un buen candidato para el tratamiento adyuvante del cáncer de cérvix.

Proyecto apoyado por DGAPA, UNAM (PAPIIT IN222915).

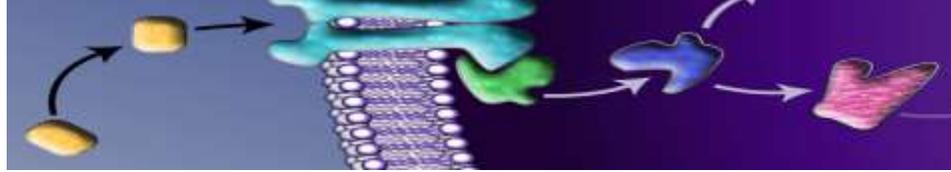


Los factores transcripcionales HLH-30 y MXL-3 coordinan la regulación transcripcional en la deficiencia de Biotina en *Caenorhabditis elegans*.

Elizabeth Moreno-Arriola, Alain de Jesús Hernández-Vázquez, Antonio Velázquez-Arellano y Daniel Ortega-Cuellar

Unidad de Genética de la Nutrición. Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Torre de Investigación del Instituto Nacional de Pediatría. Av. IMAN #1, 4° piso, Coyoacán, Insurgentes Cuicuilco, México, DF. 04530. 56226422. velare@unam.mx y dortega@unam.mx

La capacidad de las células para responder a los cambios en la disponibilidad de nutrientes es esencial para el mantenimiento de la homeostasis metabólica. Durante periodos de escasez de nutrientes, los organismos activan diversas respuestas genéticas y metabólicas que les permiten adaptarse exitosamente a estos cambios. Se ha observado que muchos de estos mecanismos de respuesta están conservados entre los eucariontes incluyendo a los mamíferos y al nematodo *Caenorhabditis elegans*. Una de las respuestas celulares clave para la obtención de energía metabólica durante la escasez de nutrientes es la activación de la autofagia, un proceso evolutivamente conservado que intracelularmente asocia los componentes citoplasmáticos a los lisosomas para generar ATP. En estudios previos, nosotros hemos evidenciado que la privación del nutriente esencial Biotina, una vitamina hidrosoluble cofactor de enzimas que participan en el metabolismo intermediario, disminuye los niveles de energía (ATP/AMP) y modula la expresión de genes relacionados al metabolismo energético en *C. elegans*. En este trabajo encontramos que la deficiencia de Biotina modifica la expresión de cientos de genes y activa un programa transcripcional que involucra a las cinasas sensibles a nutrientes como mTORC1 y AMPK, conocidos en el nematodo como ceTOR y AAK-2, así como la autofagia. Asimismo, nuestros resultados sugieren que los cambios transcripcionales por la privación de Biotina podrían estar modulados por los factores transcripcionales MXL-3 y HLH-30, que pertenecen a la familia de factores tipo Helix-Loop-Helix (MXL1 y TFEB ortólogos en humanos respectivamente) y que recientemente han sido postulados como reguladores maestros que vinculan la modulación de genes asociados con la vía autofagia-lisosomas con el control de energía de almacén que le permite a las células censar nutrientes y regular su proceso de utilización para mantener óptimo el metabolismo energético. DGAPA-PAPIIT: RN208214. CONACyT: CB-166857



Caracterización del papel del TGF- β y de la cinasa PKA en la diferenciación y función de linajes linfoides

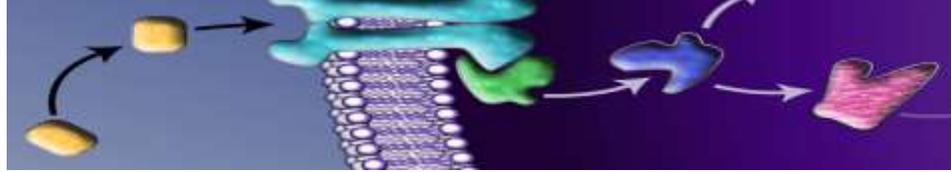
Enrique Olgún-Martínez, Eugenio Contreras-Castillo, Arely Marcelino-Vega, Elizabeth Ortega-Rocha, Jose Luis Ramos-Balderas, Paula Licona-Limón.

Departamento de Biología Celular y del Desarrollo, Instituto de Fisiología Celular, UNAM.

Circuito escolar s/n, Ciudad Universitaria, UNAM. Coyoacán 04510.

(55) 56225639, plicona@ifc.unam.mx

La diferenciación de poblaciones celulares linfoides asegura que el sistema de defensa o sistema inmune tenga la capacidad de responder y eliminar prácticamente cualquier patógeno o agente dañino para el organismo. Dentro de éstas poblaciones linfoides, nos interesan los linfocitos T y las células linfoides innatas o ILCs (innate lymphoid cells) descritas recientemente. Los mecanismos que controlan la diferenciación y función de dichos linajes linfoides incluyen la activación y respuesta a factores de crecimiento como el TGF- β y la activación de diversas vías de señalización intracelular como la vía de PKA. En el laboratorio estamos interesados en entender a nivel molecular, cómo estas dos vías de señalización regulan los procesos de diferenciación y función linfoide. Dada la gran diversidad de procesos que el TGF- β puede controlar en linfocitos T; nuestra hipótesis plantea que las señales del TGF- β dependiendo de distintos componentes moleculares de su vía de señalización (vía canónica vs vía alternativa), regulan diferencialmente el destino celular durante los procesos de diferenciación de linfocitos T. Adicionalmente, con base a estudios preliminares de nuestro laboratorio en los que encontramos alta expresión de un inhibidor de PKA (PKIB) en linfocitos tipo Th9 y células ILC2; planteamos que la vía de PKA inhibe la diferenciación de linajes linfoides involucrados en la respuesta inmune tipo 2. Utilizando modelos de ratones transgénicos donde hemos eliminado condicional (en linfocitos T CD4 con el sistema Cre-lox) o totalmente (con el sistema CRISPR/Cas9), moléculas de la vía canónica de respuesta al TGF- β (Smad4 ó Smad7), de la vía alternativa del TGF- β (TIF1 γ) o un inhibidor de la vía de PKA (PKIB); proponemos caracterizar a nivel molecular el mecanismo de regulación controlado por dichas moléculas en la determinación de linajes linfoides y en el establecimiento de una respuesta inmune tanto en homeostasis como en condiciones patológicas.



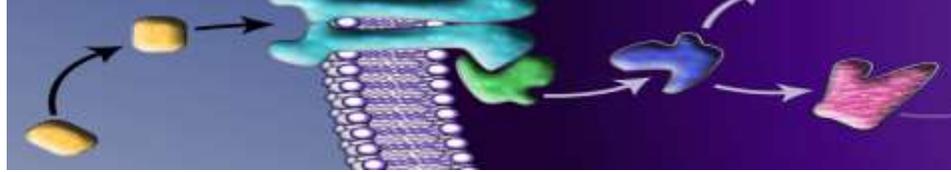
Efecto de diferentes cepas de *Leishmania mexicana* en la inhibición de la apoptosis de células dendríticas humanas

Oscar Olvera Salas, Arturo Wilkins Rodríguez, Jesús Argueta Donohué, Jorge Rodríguez González, Alma Escalona Montaña, Magdalena Aguirre García, Laila Gutiérrez Kobeh. Unidad de Investigación en Medicina Experimental, Facultad de Medicina, UNAM. Dr. Balmis 148 Col. Doctores c.p. 06726 México, D. F. Tel. 56232676 lutierr@unam.mx

Leishmania es un parásito intracelular que infecta principalmente macrófagos y células dendríticas. Este parásito ha desarrollado múltiples estrategias para sobrevivir dentro de la célula hospedera, entre ellas la inhibición de la apoptosis. Está demostrado que *Leishmania* inhibe la apoptosis de macrófagos, neutrófilos y células dendríticas, pero los mecanismos involucrados en esta inhibición no han sido determinados. *Leishmania* puede provocar un gran espectro de manifestaciones clínicas y las diferencias entre éstas se han asociado a la especie del parásito y a la respuesta inmune del hospedero. Siendo que una misma especie puede provocar diferentes cuadros clínicos, es probable que existan diferencias intraespecíficas en la interacción del parásito con el hospedero. En este trabajo analizamos el efecto de diferentes cepas de *L. mexicana* en la inhibición de la apoptosis de células dendríticas humanas.

Las células dendríticas derivadas de monocitos (moDC) se diferenciaron a partir de monocitos humanos obtenidos de paquetes celulares de sujetos sanos que se cultivaron en presencia de GM-CSF e IL-4 durante 7 días. Las moDC se infectaron con amastigotes de *L. mexicana* durante dos horas, posteriormente se estimularon con camptotecina, inductor de la vía intrínseca de la apoptosis, y se determinó la fragmentación del DNA mediante la técnica de TUNEL. Por otro lado, las moDC se infectaron con amastigotes de *L. mexicana* de una cepa aislada de un paciente con leishmaniasis cutánea localizada (LCL) o con amastigotes de una cepa aislada de un paciente con leishmaniasis cutánea difusa (LCD), se trataron con la camptotecina y se analizó la activación de la caspasa 3 y la presencia de la proteína anti-apoptótica Bcl-xL por Western blot.

La infección de las moDC con los amastigotes de *L. mexicana* disminuyó la fragmentación del DNA inducida por la camptotecina. Interesantemente, cuando las moDC se infectaron con amastigotes de *L. mexicana* de dos cepas diferentes, una aislada de un paciente con LCL (Lac) y otra aislada de un paciente con LCD (DIACT) y se trataron con la camptotecina, el efecto en la inhibición de la apoptosis fue diferente entre ambas cepas. La activación de la caspasa 3 y la disminución en la presencia proteínica de la proteína anti-apoptótica Bcl-xL, inducidas por la camptotecina, se inhibieron en mayor grado cuando las moDC fueron infectadas con los amastigotes de la cepa DIACT en comparación con el efecto en las moDC infectadas con la cepa Lac. Resulta muy interesante que una cepa de *L. mexicana* aislada de un paciente con la forma más severa de la leishmaniasis cutánea ejerza un mayor efecto en la inhibición de la apoptosis en comparación con la cepa aislada de un paciente con la forma benigna.

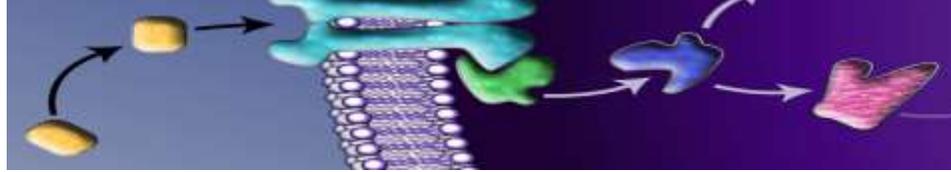


Activación de HLH-30 por metformina disminuye la acumulación de lípidos a través de la vía autofágica-lisosomal

Fanny Mejía-Martínez, Berenice Franco-Juárez, Elizabeth Moreno-Arriola, Alain de Jesús Hernández-Vázquez, Antonio Velázquez-Arellano, Karla Carvajal y Daniel Ortega-Cuellar.

Laboratorio de Nutrición Experimental. Instituto Nacional de Pediatría. Torre de Investigación. Av. Insurgentes Sur 3700 C, Coyoacán, Insurgentes Cuicuilco, 04530. Ciudad de México, D.F. dortega@unam.mx

La obesidad es una enfermedad metabólica resultado de la desregulación del metabolismo de lípidos que actualmente se ha convertido en un problema de salud humana a nivel mundial. Recientemente, un organismo modelo emergente para el estudio del metabolismo de lípidos, así como de terapias contra la obesidad lo representa el nematodo *Caenorhabditis elegans*, debido a su alto grado de similitud genética y metabólica con los mamíferos. Recientes evidencias indican que la vía de señalización autofágica-lisosomal, que se activa por la escasez de nutrientes, también modula al metabolismo de lípidos a través de un factor de la subfamilia helix-loop-helix, el factor transcripcional EB (TFEB). En contraparte, el aumento de los lípidos puede inhibir la autofagia y de esta manera causar efectos metabólicos adversos. En este trabajo nosotros hipotetizamos que en *C. elegans* el acumulo de lípidos puede afectar la vía autofágica-lisosomal y que la metformina, fármaco comúnmente usado para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, podría activar dicha vía a través del factor transcripcional HLH-30 (ortólogo de TFEB en mamíferos). Nuestros resultados mostraron que la administración de metformina durante 24 horas disminuye la acumulación de lípidos sistémicos derivados de la exposición a glucosa, a través del factor HLH-30 y con la concomitante activación de la vía autofágica-lisosomal. Este estudio demuestra que la metformina es capaz de activar transcripcionalmente el HLH-30, y que su inducción mediada por el fármaco causa un incremento en proteínas que median tanto la respuesta metabólica como la autofágica y lisosomal. Colectivamente este estudio sugiere que la vía autofágica-lisosomal juega un importante rol en los efectos benéficos de la metformina sobre el metabolismo lipídico. CONACyT/CB 221953.



“Estudio del fenotipo y función de las células natural killer en pacientes con remodelado cardiaco posterior a infarto agudo al miocardio.”

Autores: Alma Celeste Ortega Rodríguez, Carlos David Escobedo Uribe, Berenice Hernández Castro, Jorge Carrillo Calvillo, Roberto González Amaro, Adriana Elizabeth Monsiváis Urenda.*

Dirección: Departamento de Inmunología de la Universidad Autónoma de San Luis Potosí. Av. Venustiano Carranza #2405 colonia los filtros, San Luis Potosí, S.L.P. México, C.P. 78210

Email: aurenda@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las células NK son componentes importantes de la inmunidad innata, sin embargo, es bien conocido que regulan la inmunidad adaptativa. Las células NK han sido involucradas en la fisiopatogenia del infarto agudo al miocardio por su capacidad de secretar IFN- γ y otras citocinas inflamatorias. Se ha sugerido que pueden participar en el proceso de remodelación patológica del miocardio. El fenotipo de las células NK, basado en la expresión de CD56, CD16 y receptores de células NK (NKR) determina tanto la función de las células NK como la producción de citocinas. Sin embargo, el repertorio de NKR no ha sido evaluado en las dos subpoblaciones principales de células NK en pacientes post-infartados.

Objetivo: Evaluar el porcentaje, fenotipo y función de las células NK en pacientes con IAM y tres meses posterior a éste.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se estudiaron 21 pacientes con IAM con elevación del ST (STEMI), al momento del diagnóstico del infarto y tres meses posterior a éste; así como quince controles. Se analizó el fenotipo, la expresión del repertorio de NKR y de moléculas coestimuladoras, al igual que la producción de citocinas de las células NK de pacientes con IAM y controles. También se evaluó diferentes características clínicas, así como la función ventricular por parámetros ecocardiográficos.

RESULTADOS

Las células NK de pacientes con IAM mostraron un fenotipo activador, caracterizado por una alta producción de TNF- α y altos porcentajes del receptor activador NKG2D. Los pacientes con IAM mostraron mayores niveles de células NK positivas para IL-10; a los tres meses de seguimiento las células NK de pacientes con IAM presentan una función citotóxica disminuida. El receptor NKG2C muestra una correlación importante con niveles de lípidos, además que su expresión se encuentra incrementada tres meses posteriores al infarto y se relaciona con la función ventricular.

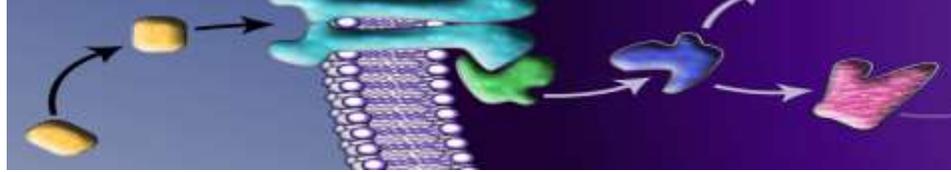
CONCLUSIONES

Las células NK tienen un papel importante en la respuesta inflamatoria post-IAM; son responsables de la producción de citocinas reguladoras, como la IL-10. La expresión del receptor activador NKG2C que correlaciona con la función ventricular, podría representar un factor predictor del proceso de reparación post-IAM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

K. Backteman, et. al. Clin. and Exp. Immunology, 2013,175: 104–112.

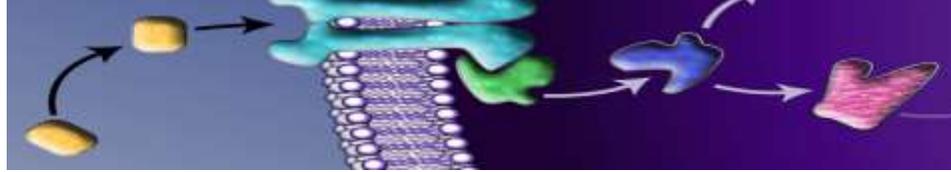
1. Pasqui A. L. et. al. Mediators of Inflammation Volume 2010, Article ID 974694, 8 pages.
2. Bouchentouf M, et. al. Journal of Immunology 2010; 85:7014-7025



Actividad de la proteína quimérica OmpC-CD154 sobre la vía de NF- κ B en líneas celulares de linfoma no Hodgkin

Gerardo Pantoja Escobar, Mario Morales Martínez, Sara Huerta Yopez, Héctor Mayani Viveros, Mario Vega. Laboratorio de Señalización Molecular en Cáncer, Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Oncológicas, Hospital de Oncología, Centro Médico Nacional SigloXXI. Av. Cuauhtémoc 330, Col Doctores, C.P. 06720. Delegación Cuauhtémoc, México, D.F. email:marioi@unam.mx

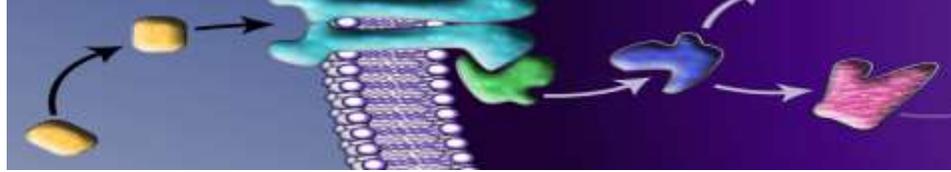
El desarrollo de nuevas terapias contra el linfoma No Hodgkin ha tenido un gran avance, sin embargo aún existen pacientes que no responden a estos nuevos tratamientos o se vuelven refractarios a ellos, CD154 es una molécula transmembranal que se agrupa de manera similar a otros receptores de superficie celular, moviéndose a través de la membrana celular en balsas lipídicas, como una condición para su enlace con CD40 desencadenando potentes propiedades inmuno estimuladoras; pues la interacción de C40-CD154 desencadena procesos apoptoticos en células de linfoma. Pruebas clínicas utilizando anticuerpos agonistas de CD40 o CD154 recombinantes, generan cierto nivel de toxicidad. En este estudio comparamos la actividad de la proteína de fusión OmpC-CD154 con CD154 recombinante humano. Encontramos que la proteína de fusión tiene la capacidad de regular negativamente tanto la vía canónica y no canónica de NF κ B, ya que observamos que previene la activación de I κ B y su posterior degradación evitando así la activación de P65, por otro lado también disminuye la activación de IKK α y la consecuente fosforilación a P100 y posterior degradación para dar origen a P52, mostrando la capacidad de inhibir la vía no canónica de NF κ B. Como consecuencia y aunado a esta cascada de eventos en las vías de señalización tiene la capacidad de inhibir la proliferación e inducir apoptosis, mediada por la activación de las caspasas 3,8 y 9, además de abolir productos génicos que regulan la proliferación y la apoptosis tales como Bcl-6 y Bcl-XL. Mientras que es capaz de desencadenar procesos apoptoticos a través de la vía intrínseca y extrínseca de apoptosis, al activar JNK, caspasa 8 y BID, mientras que por la vía intrínseca presumimos que al tener la capacidad de activar proteínas proapoptoticas como Bax y disminuir la expresión de YY1 Y Bcl-6, probablemente a mecanismos derivados de la inhibición de la vía canónica y no canónica de NF κ B, además de disminuir el potencial de membrana mitocondrial. La proteína de fusión no posee efectos antigénicos y bajos niveles de toxicidad en pruebas realizadas en modelo *In vivo*.



Efecto del receptor c-Kit, BCR-ABL y PI3K/AKT en la proliferación e inhibición de la apoptosis en linfoblastos en cultivo

Josefina Reyes Sebastián, María Lilia Domínguez López, Elba Reyes Maldonado, Ruth Angélica Lezama Palacios. ENCB-IPN. Prolongación de Carpio y Plan de Ayala s/n, Col. Santo Tomas C.P. 11340 Del. Miguel Hidalgo. Tel 57296000 ext: 62393 correo: ralezama@hotmail.com

La proliferación y la apoptosis son procesos celulares programados, genéticamente controlados, los cuales son importante en el ciclo de vida de la célula. Cuando se pierden los mecanismos reguladores de estos procesos, esto puede contribuir a la aparición de enfermedades neoplásicas, como la leucemia linfoblástica aguda (LLA), la cual resulta de una proliferación monoclonal de células linfoides inmaduras en la médula ósea y sangre periférica. La LLA puede presentar la translocación t(9:22) la cual da origen a BCR-ABL, una tirosina cinasa no regulada que activa un amplio número de vías de señalización con efectos leucemicos. Por otra parte, se ha descrito que los receptores de membrana con actividad tirosina cinasa se encuentran involucrados en procesos proliferativos y antiapoptóticos; el receptor c-Kit es un receptor tirocin-cinasa que se expresa en linfoblastos leucemicos y se ha descrito que puede interaccionar con BCR-ABL y que la actividad de esta cinasa puede ser sustituida por c-Kit. El objetivo de este trabajo fue investigar en linfoblastos leucémicos si el receptor cKit y cinasas como BCR-ABL y PI3K/AKT influyen en la proliferación e inhibición de la apoptosis. Se llevó a cabo el cultivo de las líneas celulares provenientes de LLA RS4:11(BCR-ABL -) y SUP:B15 (BCR-ABL +). Las células se cultivaron para la activación del receptor c-Kit en presencia de su ligando, el factor de células tallo (SCF) a una concentración de 50 ng/ml. Para determinar el porcentaje de células apoptóticas se realizó la técnica SubG0 por citometría de flujo. La proliferación se evaluo mediante la tinción con azul tripano, la activación de AKT se determino por inmunoblot y la expresión de la proteína antiapoptótica BCL-xl se realizó a través de inmunofluorescencia. Observamos que la activación del receptor c-Kit induce un aumento significativo en la fosforilación de AKT. Así mismo encontramos que este receptor induce la inhibición de la apoptosis en un 10%, además del incremento de la expresión de la proteína antiapoptótica BCL-xl; así como un aumento de la proliferación en un 25% a 72 hrs en las dos líneas celulares. Estos resultados sugieren que el receptor c-Kit y PI3K/AKT pueden influir en la proliferación e inhibición de la apoptosis de células leucemicas de forma independiente de BCR-ABL.



Modulación de la activación y diferenciación de linfocitos T CD8 de neonatos humanos por canales iónicos

José Antonio Sánchez Villanueva ¹, Angélica Santana Calderón ¹

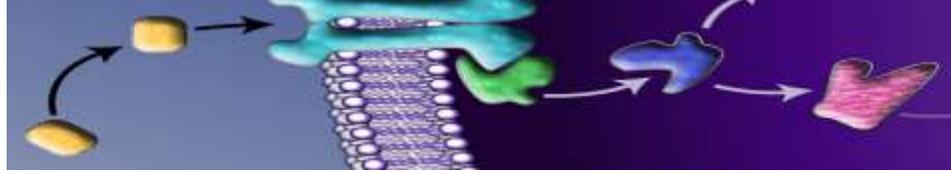
¹Centro de Investigación en Dinámica Celular, Universidad Autónoma del Estado de Morelos (UAEM)

Email: jasvilla84@gmail.com,
santana@uaem.mx

Dirección postal: Av. Universidad No. 1001, Col. Chamilpa, C.P. 62209, Cuernavaca, Morelos. Teléfono: 52 777 329 70 20 Ext. 3666.

RESUMEN

La mortalidad infantil constituye un serio problema de salud a nivel mundial. El desconocimiento de los factores que condicionan el desarrollo de la inmunidad neonatal limita el alcance de las estrategias de vacunación y protección contra infecciones en neonatos. En linfocitos T, luego de la estimulación mediada por el antígeno, se activan rutas de señalización que convergen en el incremento de la concentración intracelular de calcio, segundo mensajero fundamental que controla los procesos de maduración y proliferación en estas células. Los flujos de calcio están altamente regulados por varias especies moleculares, entre estas, los canales iónicos juegan un papel fundamental. Los canales iónicos, caracterizados originalmente en células excitables, han sido muy estudiados en linfocitos T. Se ha demostrado el papel de varios de estos canales en la regulación de la homeostasis de linfocitos T vírgenes y en la activación; también existen evidencias de la expresión diferencial de algunos canales iónicos en subpoblaciones de linfocitos T. Estudios epigenéticos y de transcripción en nuestro laboratorio mostraron diferencias en los niveles de expresión de canales iónicos de diferentes familias entre linfocitos T de neonatos y de adultos. En este trabajo nos propusimos como objetivo determinar el papel de dichos canales en la activación de los linfocitos T neonatales humanos. Se midió la expresión a nivel de ARN mensajero de un canal de potasio dependiente de calcio intracelular (KCa3.1), de un canal de potasio dependiente de voltaje (Kv1.3), y de un canal de protones (Hv1); en linfocitos T de neonatos y de adultos humanos, en condiciones basales y 6 horas después de la estimulación del TCR. Se midió la expresión de los marcadores interleucina 2 (qPCR), y CD69 (citometría de flujo) para estimar el alcance de la activación en las muestras de neonatos y adultos. Nuestros resultados preliminares muestran un menor nivel de activación en linfocitos T CD8 de neonatos en comparación con los de adultos. Esto está asociado con diferentes niveles de expresión de los canales KCa3.1, Kv1.3 y Hv1 a nivel basal y en respuesta a la estimulación por el TCR entre neonatos y adultos. Se discuten los resultados en función de la importancia de estos canales en la biología de los linfocitos T neonatales.



Dinámica de la progresión tumoral: un modelo para estudiar la angiogénesis

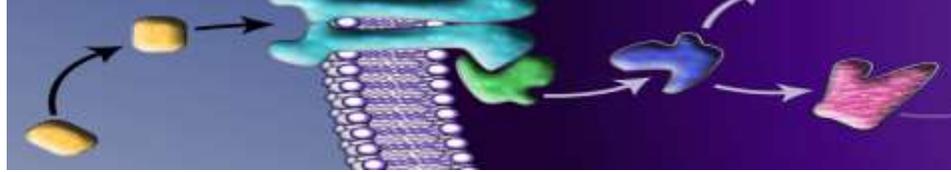
Rodrigo Toledo Hernández^{1,2,3}

- 1) Instituto de Ecología, UNAM, circuito exterior, Ciudad Universitaria, CP 04510, México D.F.
- 2) Facultad de Ciencias, UNAM, circuito exterior, Ciudad Universitaria, CP 510, México D.F.
- 3) Centro de Ciencias de la Complejidad (C₃), UNAM, Torre de Ingeniería 6to. Piso, CU, México D.F.

Abstract

El presente trabajo se realiza en el marco de un modelo multiescala, presentando una componente microscópica (intracelular) y una macroscópica (tisular); la primera, incorpora la vía de señalización pro-angiogénica $HER2 \rightarrow PI3K \rightarrow AKT \rightarrow HIF1-\alpha \rightarrow VEGF$, a la vez que el resultado de este proceso retroalimenta a la segunda que considera las poblaciones de células cancerosas $HER2^{+}$ y de las células vasculares endoteliales, incorporando aspectos de los factores que estimulan e inhiben la angiogénesis en un modelo no espacial de dos compartimentos para estos dos tipos celulares, esto en el escenario del microambiente tumoral en cáncer de mama.

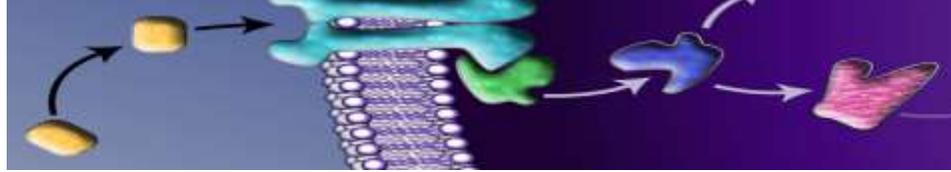
Se analiza el papel del desarrollo vascular en el crecimiento tumoral y se proponen mecanismos para estudiar la secreción aumentada de factores proangiogénicos mediante un umbral para controlar su incremento, así como también una estrategia de terapia óptima mediante anticuerpos para minimizar el avance de la progresión tumoral. Se presentan algunos resultados preliminares.



La activación de macrófagos RAW 264.7 estimulados con toxina Cry1Ac es mediado por las MAPKs ERK1/2 y p38.

Marilu Torres Martínez, Raúl Nava Acosta, Damaris Ilhuicatzí Alvarado y Leticia Moreno Fierros*. Laboratorio de Inmunología de Mucosas, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. lemofi@servidor.unam.mx

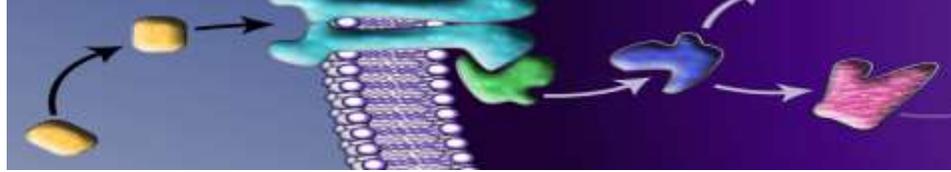
Las proteínas Cry1AC son producidas como protoxinas cristalinas por la bacteria del suelo *Bacillus thuringiensis*, que al ser solubilizadas y procesadas proteolíticamente por tripsina se genera toxinas (tCry). Tanto la toxina como protoxina son usadas comercialmente como bioinsecticidas, sin embargo nuestro grupo de laboratorio se ha enfocado en las propiedades inmunológicas de las proteínas Cry1Ac y ha observado que la toxina Cry1Ac es inmunogénica tanto a nivel sistémico y mucosal. El mecanismo por el cual las proteínas Cry ejercen su acción insecticida en insectos está ampliamente caracterizado, sin embargo en vista de las propiedades inmunogénicas que hemos observado de la tCry y conociendo que es la proteína que se expresa en plantas transgénicas, es de nuestro interés caracterizar los mecanismos y efectos que pueden provocar en células de mamíferos. El objetivo de nuestro trabajo es evaluar si la toxina Cry1Ac es capaz de inducir la activación de macrófagos a través de la expresión de moléculas coestimuladoras (CD80 y CD86) e induce la producción de citocinas proinflamatorias, así como identificar las proteínas involucradas en las vías de señalización activadas por esta proteína en células de macrófagos murinos Raw 264.6, determinando el papel del factor de transcripción NF- κ B y las proteínas cinasas activadas por mitógenos (MAPKs) ERK1/2, JNK y p38 a través del uso de inhibidores de estas vías y la identificación de su forma fosforilada por Western blot. Nuestros datos muestran que tCry es capaz de inducir la sobreexpresión de CD80 y CD86 desde 0.5 μ g/ml en células adherentes enriquecidas de macrófagos obtenidas de bazo de ratones Balb/c, y 20 μ g/ml en células de la línea celular RAW 264.7 e induce la producción de citocinas proinflamatorias TNF- α , MCP-1 e IL-6. También observamos que al pre-tratarlas con el inhibidor de p38 (SB203580) y luego estimularlas con tCry hubo una inhibición en la expresión de CD80 y los niveles de las citocinas IL-6 y TNF α y un aumento de la expresión de CD86 con respecto a las células que no fueron pre-tratadas con el inhibidor, lo que indica que la vía de p38 media los efectos inducidos por tCry. Sin embargo al pre-tratar las células con el inhibidor de ERK1/2 se observó una disminución en la producción de MCP-1 en las células estimuladas con tCry lo que nos sugiere que ERK1/2 media la producción de MCP-1. La participación de las MAPKs ERK 1/2 y p38 fue confirmada al observar que tCry induce la fosforilación de ERK y p38 por Western blot, este aumento de la fosforilación fue suprimida al utilizar inhibidores específico de cada vía lo que confirma que las vías de ERK1/2 y p38 participan en los efectos inducidos por tCry. Además observamos que tCry induce la translocación al núcleo de NF- κ B. Conclusión: La toxina Cry1Ac activa los macrófagos a través de la expresión de moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 e induce la producción de citocinas proinflamatorias TNF- α , MCP-1 e IL-6 y estos efectos son mediados a través de las vías de las MAPKs ERK1/2 y p38. Proyecto financiado por CONACyT 177612, IN219013 PAPIIT y PAPCA.



Participación de las MAPKs en la activación de macrófagos RAW 264.7 estimulados con la protoxina Cry1Ac.

Marilu Torres Martínez, Néstor Infante Rubio, Ana Lilia García Hernández, Raúl Nava Acosta, Damaris Ilhuicatzí Alvarado y Leticia Moreno Fierros*. Laboratorio de Inmunología de Mucosas, Facultad de Estudios Superiores Iztacala, Universidad Nacional Autónoma de México. lemofo@servidor.unam.mx.

Se ha demostrado que la protoxina Cry1Ac (pCry), una proteína producida por la bacteria de suelo *Bacillus thuringiensis*, es un potente inmunógeno y adyuvante mucosal. Hasta el momento se desconoce el mecanismo por el cual ejerce su mecanismo inmunopotenciador, sin embargo parece estar relacionado con su capacidad de inducir la expresión de moléculas coestimuladoras CD80 y CD86 e inducir la producción de citocinas proinflamatorias TNF- α , IL-6 y MCP-1 en macrófagos murinos. Para dilucidar las vías de señalización inducidas por la protoxina Cry1Ac en la activación de macrófagos RAW 264.7 determinamos la participación de las MAPKs cinasas (ERK1/2, JNK y p38) a través del uso de inhibidores de estas vías y la identificación de su forma fosforilada por ensayo de Western blot. Nuestros resultados muestran una disminución en la sobreexpresión de CD80 y CD86 y la producción de MCP-1 inducida por la protoxina Cry1Ac al utilizar un inhibidor específico de MEK (PD98059) y el aumento de la forma fosforilada en células estimulada pCry con respecto al control, lo que indica que ERK media los efectos inducidos por pCry en macrófagos RAW 264.7. Pre-tratar las células con el inhibidor específico de JNK (SP600125) parece no afectar la expresión de las moléculas coestimuladoras, sin embargo inhibe la sobreproducción de TNF and MCP-1 estimulados con pCry1Ac. También observamos que p38 media la producción de las citocinas IL-6, MCP-1 y TNF α en los macrófagos RAW estimulados con pCry, al observar una disminución de los valores de estas citocinas al pre-tratar las células con un inhibidor específico de esta vía (SB203580). Se confirmó la participación de p38 detectando un aumento de la forma fosforilada. Conclusión: pCry es capaz de inducir la fosforilación de ERK1/2, p38 y la translocación al núcleo de NF- κ B, lo que indica que estas MAPKs y NF- κ B participan en los efectos inducidos por pCry en macrófagos RAW 264.7. Proyecto financiado por CONACyT 177612, IN219013 PAPIIT y PAPCA.



ANÁLISIS DEL ESTADO DE FOSFORILACIÓN DE AKT EN LA PROTECCIÓN POR GLUCOCORTICOIDES CONTRA LA MUERTE CELULAR INDUCIDA POR TNF- α EN CÉLULAS DE CÁNCER DE MAMA.

Victoria Ávila Zitlal-lin ¹ y Machuca RC²

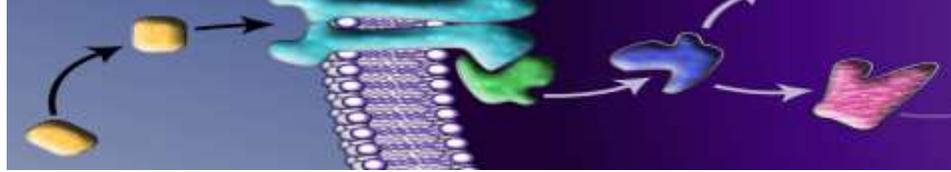
¹ Estudiante de la maestría en CQB de la Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, IPN. zitlallin@gmail.com.² Facultad de Estudios Superiores Zaragoza, UNAM. catalina.machuc@gmail.com. Batalla 5 de mayo s/n, Ejercito de Oriente, Iztapalapa, 09230, México, D.F.

El Factor de Necrosis Tumoral alfa (TNF- α), es una citocina que induce muerte celular en diversos tipos celulares, entre los que se encuentra la línea celular ZR-7530. Paradójicamente la señal del TNF- α implica tanto fenómenos supresores como fenómenos promotores de muerte. Este proceso es susceptible de ser bloqueado por glucocorticoides tanto naturales como sintéticos, entre los que se encuentra la dexametasona. Sin embargo, el mecanismo a través del cual se lleva a cabo dicha protección no es del todo conocido. Se sabe que en algunos sistemas promueve señales de proliferación y sobrevivencia, entre los que se encuentran la vía de fosfatidil inositol 3 cinasa y su sustrato Akt (PI3-K/Akt). La presente investigación ha sido enfocada en determinar la contribución de esta vía como un factor supresor de muerte.

Hipótesis: Postulamos que la protección mediada por dexametasona contra el efecto citotóxico del TNF- α , involucra la activación o potenciación de señales antiapoptóticas (PI3K/Akt) que ocurren a nivel citoplásmico.

Método: Cultivos subconfluentes de células ZR-7530 fueron tratadas con 10 μ M de Dexametasona y 5 ng/ml del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). A los diez minutos de inducción se realizaron extractos totales de proteína que se utilizaron para western blot con un anticuerpo Akt fosforilado. Nuestros resultados demuestran que el TNF α y la dexametasona inducen un aumento en la fosforilación de Akt (Akt-P), por lo que la vía de PI3K no contribuye a la protección conferida por dexametasona contra el efecto citotóxico del TNF- α .

Palabras clave. Glucocorticoide, TNF- α , células de cáncer



El receptor P2RY2 modula la migración y la EMT en células de carcinoma ovárico por un mecanismo dependiente de la transactivación del receptor del Factor de Crecimiento Epidermal.

Francisco G. Vázquez-Cuevas y Angélica S. Martínez-Ramírez.

Departamento de Neurobiología Celular y Molecular, Instituto de Neurobiología, Universidad Nacional Autónoma de México. Boulevard Juriquilla 3001, Juriquilla Querétaro, CP 76230, lab. B11. Tel 56234035. fvazquez@comunidad.unam.mx

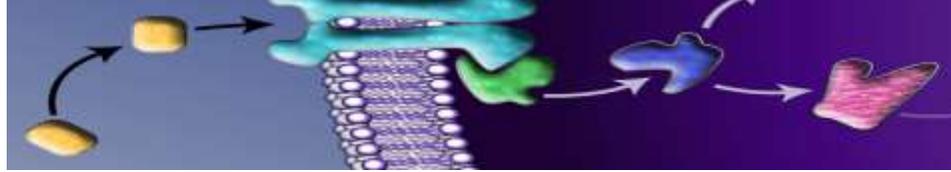
Los nucleótidos son moléculas de señalización que se encuentran presentes en el microambiente tumoral, su papel en la biología del cáncer no ha sido completamente esclarecida. En el presente estudio analizamos el posible papel de la comunicación mediada por nucleótidos en la regulación de la migración en células derivadas de carcinoma ovárico.

Observamos que la estimulación de células SKOV-3 con UTP (100 μ M) induce un aumento en la migración (1.57 ± 0.08 veces el control). Como pudimos detectar por RT-PCR, esta línea celular expresa a los receptores P2RY2 y P2RY4, la disminución de la expresión de P2RY2 utilizando un shRNA abolió la respuesta migratoria inducida por UTP.

Diferentes evidencias experimentales sugieren que el efecto del UTP involucra la transactivación del receptor para el factor de crecimiento epidermal (EGFR), estas observaciones se enumeran a continuación: 1) la preincubación de las células con el inhibidor de la actividad de cinasa del EGFR, AG1478 (1 μ M) antes del estímulo con UTP bloquea el aumento en la migración; 2) la inhibición farmacológica de la PI3K con wortmanina (100 nM) también bloquea el aumento en la migración inducido por UTP; 3) el estímulo con UTP induce un aumento de la fosforilación en tirosina del EGFR y 4) el estímulo con UTP induce un aumento en los niveles de fosforilación de las ERK, este aumento presenta dos fases, una a los 5 min de estimulación que fue insensible a la preincubación con AG1478 y una segunda a los 30 minutos, que fue inhibida por el inhibidor del EGFR.

Con el fin de investigar si este aumento en la migración involucra la inducción del proceso de transición epitelio-mesénquima (EMT) evaluamos la expresión del inductor de EMT, SNAIL y del filamento intermedio Vimentina, ambas proteínas mostraron aumentos significativos en respuesta a la estimulación con UTP 100 μ M, el aumento en la abundancia de Vimentina fue inhibido por la preincubación con AG1478, sugiriendo un papel para el EGFR.

Una observación importante en el presente estudio es el hecho de que la incubación con apirasa (10 U/mL), una potente ectonucleotidasa, disminuyó significativamente la migración basal de las células SKOV-3 e indujo un enriquecimiento de la E-cadherina en las uniones celulares, ambas evidencias pueden interpretarse como un favorecimiento del fenotipo epitelial y sugieren que los nucleótidos liberados por las propias células tumorales actuando sobre receptores P2RY2 son potentes inductores del fenotipo mesenquimal y de la invasividad.



EL PAPEL DE LAS *N*-ACILETANOLAMIDAS EN LA METILACIÓN DEL ADN INDUCIDA POR EL ÁCIDO ARAQUIDÓNICO EN CÉLULAS THP-1.

José F. Gonzaga Espíritu, Silvio Zaina, Yolanda Caudillo Alvarado, Dalia Rodríguez, Guillermo Antonio Silva-Martínez, Jorge Molina-Torres y Gertrud Lund .

CINVESTAV-IPN, Unidad Irapuato

Libramiento Norte Carretera Irapuato-León Kilómetro 9.6, No. 36821

Irapuato, Gto.

Tel. 01 462 623 9600

jgonzaga@ira.cinvestav.mx

El ácido araquidónico (AA) induce la metilación *de novo* del ADN (mADN) en células monocitos THP-1, y este proceso depende de SIRT1, una deacetilasa de histonas, y PPAR α , un factor de transcripción (Silva-Martínez *et al.*, escrito sometido). PPAR α es activado por ligandos como los ácidos grasos y *N*-aciletanolamidas (NAEs) y regula genes relacionados con el metabolismo de los ácidos grasos. Sin embargo, estos ligandos también pueden activar los receptores canabinoides, CB1 y CB2 (Pertwee & Ross, 2002). Por ejemplo, anandamida, una NAE derivada del AA, induce la mADN *de novo* en queratinocitos que coincide con el silenciamiento de genes relacionadas con la diferenciación (Paradisi *et al.*, 2008). Existe también evidencia que el receptor CB2 regula la vía SIRT1/PGC1 α en células C2C12 que resulta en la activación de PPAR α (Zheng *et al.*, 2013).

En el presente trabajo evaluamos el papel putativo de los receptores canabinoides (CB1 y CB2) en la mADN *de novo* en células THP-1 inducida por el AA. También evaluamos si NAEs específicas pueden reproducir los efectos del AA sobre la mADN. Por medio de RT-PCR mostramos que los receptores CB1 y CB2 incrementan su expresión en células THP-1 estimuladas con AA a partir de los 3 y 1 hora, respectivamente. Este último coincide con el incremento de la metilación ADN mediado por COBRA-ALU, que esta correlacionada con los niveles totales de mADN (Silva-Martínez *et al.* datos no publicados). De manera congruente, mostramos que solo la inhibición del receptor CB2 con AM630 modifica la respuesta de la mADN *de novo* en células estimuladas con AA por 24 horas. Sin embargo, ninguno de los ligandos, AEA y PAE, pudieron replicar la mADN *de novo* inducida por el AA en células THP-1

Estos datos sugieren que el receptor CB2 está involucrado en la respuesta de la mADN *de novo* inducida por el AA. Como la hipermetilación del ADN ha sido observada en leucocitos en lesiones avanzadas durante la aterosclerosis, la inhibición del receptor CB2 pudiera ser utilizado como blanco terapéutico.

Referencias:

- Silva-Martínez *et al.*, Escrito en preparación.
Paradisi *et al.*, 2008. J. Biol. Chem. 283:6005-6012
Pertwee & Ross, 2002. Prost. Leuk Essent Fatty Acids. 66:101-121
Zheng *et al.*, 2013. Biochem & Biophys Res. Com. 436:377-381.

Este proyecto fue financiado por donativos del CONACyT (No 166725) y PAPIIT-UNAM (IN205114) para F.G. Vázquez-Cuevas. Los autores agradecen al Dr. Mauricio Díaz Muñoz el apoyo recibido para la conclusión del presente estudio.