

Revista de
divulgación
científica

iBIO

Biotecnología a la vanguardia

Promoviendo
la salud con
biotecnología

Revista de divulgación científica iBIO, Año 6, No. 2, julio 2024 - octubre 2024, es una publicación electrónica cuatrimestral. Insurgentes norte 1260 509, Capultitlán, Gustavo A. Madero CP:07370, Ciudad de México, México. Página electrónica de la revista: www.revistaibio.com y dirección electrónica: jessica.sanchezvarg@gmail.com. Editor responsable: Jessica Sánchez Vargas. Certificado de Reserva de Derechos al Uso Exclusivo de Título: 04-2023-010910182600-102. ISSN: 2954-4890. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este número: M. en B. Jessica Sánchez Vargas. Fecha de última modificación: 10 de junio de 2024. Tamaño del archivo: 20.29 MB. Los artículos y su contenido son responsabilidad exclusiva de sus autores. Se permite la reproducción total o parcial del contenido con fines de divulgación, otorgando el debido crédito a los autores. Queda prohibida cualquier forma de comercialización del contenido.



<http://revistaibio.com/>



[/revista.ibio](https://www.facebook.com/revista.ibio)



[ibio.revista](https://www.instagram.com/ibio.revista)

Directorio

Editor en jefe

Jessica Sánchez Vargas

Editor subjefe

Isauro Guzmán Cortez

Editores de sección

Olga B. Benítez López

Isauro Guzman Cortez

Gpe. Tonantzin de Dios Figueroa

Francisco J. Valdés Parada

Viridiana W. Velázquez Vázquez

Briseida Flores Tufiño

Claudia Sinahi Ortega Aguilar

Jessica Sánchez Vargas






Galerado

Jessica Sánchez Vargas

Redes sociales

Bryan A. Polito Palma

Contenido

| Artículo | Pag. | Dificultad de la lectura |
|---|------|---|
| Hot Science Distrofias hereditarias de retina y la secuenciación de nueva generación. <i>Areli Viveros-Aguilar, María Isabel Neria-González</i> | 4 |  |
| El eucalipto (<i>Eucalyptus camaldulensis</i>) y sus antioxidantes contra los microbios. <i>Francisco Cadena-Cadena, Alba Rocio Ochoa-Meza, Joe Luis Arias-Moscoso</i> | 11 |  |
| FITO... ¿QUÉ? Compuestos vegetales que ayudan al sistema inmunológico. <i>Elsa Díaz-Montes</i> | 17 |  |
| Interruptores moleculares: Orquestando la expresión génica mediante promotores. Uso potencial en tratamientos con genes terapéuticos. <i>Mariela Montaña-Samaniego, Cynthia Avendaño-Portugal, Miguel Ibáñez-Hernández</i> | 24 |  |
| Zosurabalpina: un potencial antibiótico contra una súper bacteria. <i>Andrea Monserrat Negrete Paz, Gerardo Vázquez Marrufo, Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas</i> | 31 |  |
| Maravillas ocultas: El poder transformador de los microorganismos en los humedales construidos. <i>Georgina Martínez-Reséndiz, Denisse Astrid Hernández-Castelán, Luis Carlos Sandoval Herazo</i> | 38 |  |
| ¿Cómo funciona? El fascinante mundo del ARN interferente. <i>Anahí Armas-Tizapantzi, Alba Mónica Montiel-González, Arturo Torres-Dosal</i> | 44 |  |
| Científicos notables Richard August Carl Emil Erlenmeyer. <i>Mauricio A. Trujillo-Roldán, Norma A. Valdez-Cruz</i> | 51 |  |
| Youyou Tu y la Artemisinina: Una mezcla de tradición, rigurosidad científica e innovación. <i>Dulce Liliana Medina Bueno</i> | 55 |  |
| Concientifica Compuestos de origen natural aplicados a la ingeniería. <i>Omar Alejandro González-Noriega, Ana Karen Gálvez-Larios, Alfredo Brito-Franco</i> | 60 |  |
| Fármacos caducos como inhibidores de corrosión. <i>Jorge Alberto Ramírez-Cano, Ricardo Orozco-Cruz</i> | 66 |  |



Nivel
bachillerato



Nivel
licenciatura



Nivel
maestría



Hot

Science

Distrofias hereditarias de retina y la secuenciación de nueva generación

Hereditary retinal dystrophies and next generation sequencing

Arelí Viveros-Aguilar

María Isabel Neria-González*

Laboratorio de Microbiología integrativa y Biología Molecular. División de Ingeniería Química y Bioquímica, TecNM: Tecnológico de Estudios Superiores de Ecatepec, Estado de México, México.

*Autor para la correspondencia:
mineriag@tese.edu.mx

Resumen

La secuenciación de nueva generación (NGS) y la interpretación de las funciones genéticas, han proporcionado una comprensión más clara de la correlación fenotipo-genotipo de las enfermedades. Estos avances han impactado especialmente en enfermedades clasificadas como “raras”, caso de las distrofias hereditarias de retina. Además, el conocimiento de la función de los genes afectados en el ciclo de la visión sienta las bases para el desarrollo de tratamientos específicos. Estos pueden incluir terapias génicas para genes específicos, como Luxterna, o el uso de fármacos como la acetilcisteína, que previene la oxidación de los conos y reduce la progresión de la enfermedad.

Palabras clave: Genes, Enfermedades raras, Distrofias hereditarias de retina.

Summary

Next-generation sequencing (NGS) and the interpretation of genetic functions have provided a clearer understanding of the phenotype-genotype correlation of diseases. These advances have had a special impact on diseases classified as “rare”, such as hereditary retinal dystrophies. Furthermore, knowledge of the function of the genes affected in the vision cycle lays the foundation for the development of specific treatments. These may include gene therapies for specific genes, such as Luxterna, or the use of drugs such as acetylcysteine, which prevents cone oxidation and reduces disease progression.

Keywords: Genes, Rare diseases, Hereditary retinal dystrophies.

En la antigüedad a las personas con ceguera se les temía y eran apartadas de la sociedad. Se creía que eran personas poseídas por algún demonio o habían recibido una maldición como castigo de los dioses debido a algún pecado cometido por sí mismas, por los padres o abuelos, y la condena por la falta cometida se extendía como una terrible maldición de generación en generación. Entonces, su única forma de subsistir era la caridad. Aunque, la mayoría de las antiguas creencias están lejos de la realidad, lo único cierto es que esta enfermedad responde a la heredabilidad, término que se abordará más adelante.

Por otra parte, no hay una definición universal para considerar a una persona como débil visual; sin embargo, la causa principal de esta discapacidad visual es ocasionada por cataratas y errores de refracción (astigmatismo, miopía o hipermetropía). Se le considerara a una persona como débil visual si la alteración visual le causa problemas para desplazarse o realizar tareas cotidianas; además, estas limitaciones no puedan ser vencidas con el uso de anteojos.

En la actualidad la pérdida de visión es la

sexta causa de discapacidad a nivel mundial, es decir que un 0.7% de la población es afectada por algún tipo de deterioro visual, la variabilidad y el porcentaje dependerá de la distribución geográfica [1].

Las enfermedades oftalmológicas están incrementando y representan un problema mundial, tan solo de 2017 a 2022 la población con algún problema de visión incrementó de 748 millones a 2,200 millones, manifestándose desde una pérdida de visión leve hasta la ceguera total.

Actualmente, en el mundo existen al menos 39 enfermedades relacionadas con los ojos, de las cuales 11 suelen ser de las más comunes, entre ellas el astigmatismo, las cataratas, el daltonismo, el glaucoma y la conjuntivitis [1]. Todas ellas, si se tratan a tiempo, se pueden detener o revertir el daño ocasionado, situación que no pasa con las distrofias hereditarias de retina (DHR).

Las DHR son un grupo de enfermedades oculares, consideradas como una enfermedad de tipo “rara”. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) las enfermedades raras son aquellas que afectan a menos de 5 personas por cada 10,000 personas [2] y al día hoy la lista comprende al menos mil ochocientos veinticinco enfermedades, reconociéndose este mismo listado en el Consejo de Salubridad General del Gobierno de nuestro país.

Las distrofias hereditarias de retina como enfermedad rara

Las DHR afectan la vista debido a la pérdida progresiva de la visión, se transmiten de generación en generación, es decir de padres a hijos sucesivamente, aunque en casos excepcionales y aún más peculiares las DHR pueden presentarse con características genéticas nuevas conocidas como mutación tipo Novo; es decir, que no se ha presentado en ninguna generación anterior. Por otra parte, las DHR son enfermedades progresivas, degenerativas y patológicas, de difícil diagnóstico clínico y se presentan en 1 de cada 4,000 individuos

[3]. Estas enfermedades son causadas por la afección primaria de fotorreceptores, y se caracterizan por ser una de las afecciones médicas humanas de más elevada heterogeneidad, tanto en sus manifestaciones clínicas (fenotipo) como genéticas (genotipo). Los síntomas son diversos (disminución de la agudeza visual, fotofobia, nistagmos, pérdida de la visión nocturna o discromatopsia) y pueden presentarse desde el nacimiento.

Las DHR pueden ser clasificadas como aisladas o sindrómicas (manifestaciones extraoculares), de acuerdo con la edad de presentación, afección de conos y/o bastones, o según su herencia. De esta última las clasificaciones son: autosómica dominante, autosómica recesiva, ligada al cromosoma X; incluidas formas raras no mendelianas, como los patrones de herencia mitocondrial o digénica. También pueden catalogarse de acuerdo con su forma molecular (según el gen causal).

Aunque, las DHR han sido descritas clínicamente distintas no siempre son fáciles de distinguir, ya que las características clínicas de algunas de estas enfermedades pueden confundirse. Esto ocurre debido a su origen, ya que pueden compartir genes con otros padecimientos, como se expresa en la Figura 1, donde se destacan los principales genes afectados en las enfermedades de retina. Por consiguiente, diferentes pacientes pueden ser diagnosticados clínicamente con la misma enfermedad, pero con manifestaciones diferentes causadas por una heterogeneidad genética.

Ejemplo de ello es la retinosis pigmentaria, que está asociada a más de 60 genes, algunos de los cuales también están relacionados con otras patologías. Por lo tanto, una retinosis pigmentaria puede estar relacionada con una distrofia de conos y/o bastones, amaurosis congénita de Leber, alteración de visión de colores, ceguera nocturna, o incluso derivar en enfermedades más complejas, como el Síndrome de Usher, entre otras, tal como se muestra en la Figura 1 [4]. Esta heterogeneidad clínica y génica constituye el principal obstáculo para

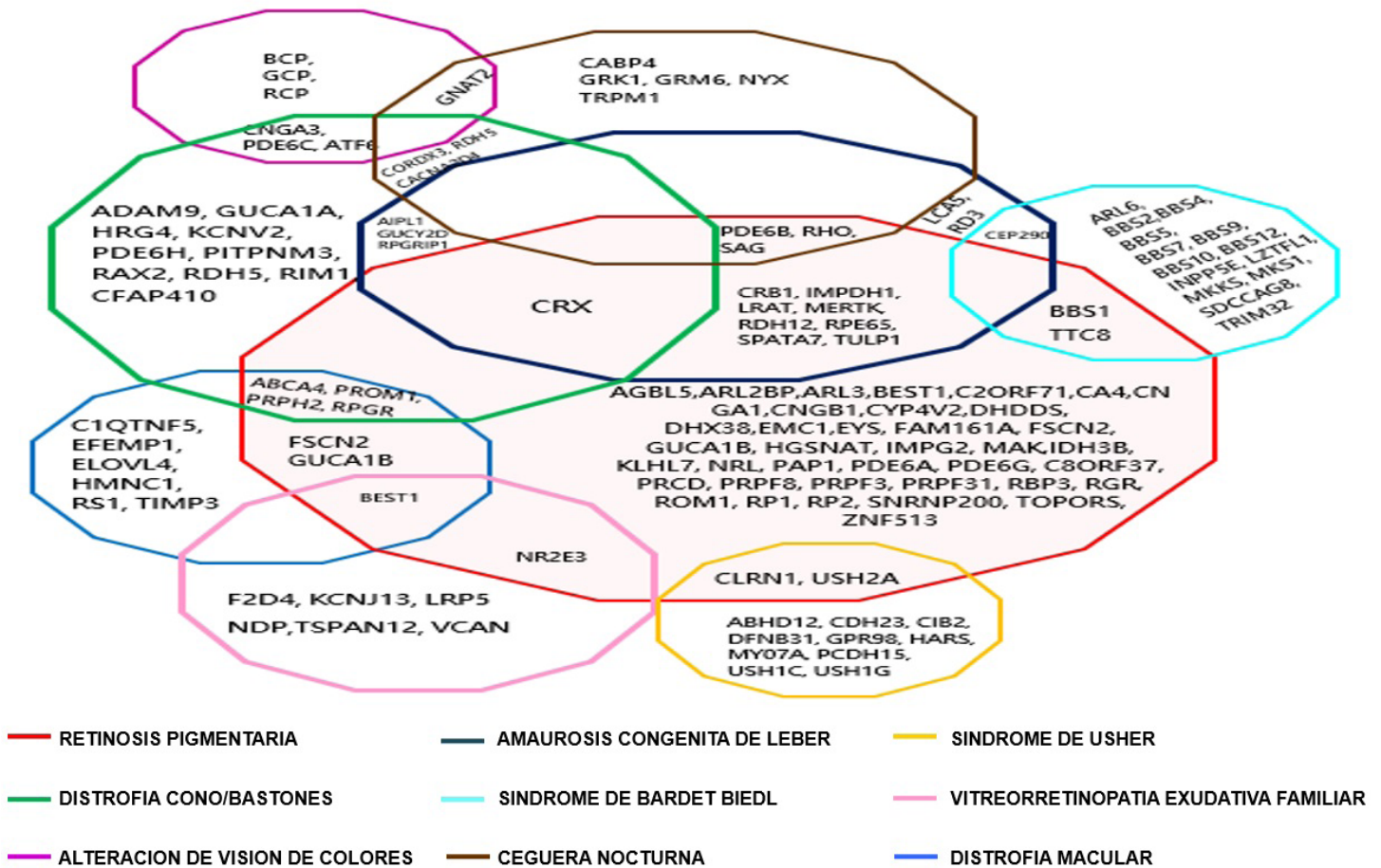


Figura 1. Traslapamiento de genes causantes de DHR.

establecer correlaciones genotipo-fenotipo y, por lo tanto, poder descifrar el origen de las DHR. Es por esto que el diagnóstico de dichas enfermedades es todo un desafío.

La secuenciación de nueva generación, una herramienta eficaz

La identificación de las DHR se ha acelerado gracias a la llegada de las técnicas de secuenciación de siguiente generación NGS (siglas en inglés, *Next Generation Sequencing*), que ha permitido identificar un gran número de mutaciones relacionadas con estas enfermedades de origen genético [5].

La comercialización de la tecnología de la NGS inicio en el 2005 y desencadenó una revolución en la secuenciación de genomas. Sin embargo, en los últimos años se ha aplicado en el diagnóstico clínico, sobre todo en enfermedades de origen genético.

Gracias a que las NGS tienen la capacidad para secuenciar millones de fragmentos de DNA en paralelo y en un corto tiempo, los costos de secuenciación se han reducido en comparación de la secuenciación de Sanger tradicional. Por lo que, el uso de estas tecnologías ha ayudado a entender el origen de las DHR, así como su diagnóstico.

Por otro lado, como parte de las estrategias en NGS se puede secuenciar de manera específica un grupo de genes relacionados con una sola enfermedad altamente heterogénea como la amaurosis congénita (Figura 1). Esto es posible mediante el diseño de paneles, el cual se basa en la secuenciación de un número específico de genes. Así, el uso de paneles de genes se recomienda cuando el diagnóstico clínico de la enfermedad es preciso, y solo se requiere conocer el gen causante de la distrofia de retina; con dicha información se podrá dic-

tar un posible tratamiento o recomendaciones nutricionales que favorezcan la bioquímica de la visión.

En este contexto, el laboratorio DBGen OCULAR GENOMICS diseñó un panel específico para el diagnóstico de retinosis pigmentaria (Cataluña, España). El panel se construyó considerando las regiones codificantes de 127 genes específicos y examinando 120 mutaciones situadas en regiones no codificantes. Sin embargo, algunas mutaciones génicas pueden tener mayor atención debido a su función en el ciclo de la visión. Por ejemplo, las mutaciones asociadas al gen USH2A afectan la producción de la proteína USH2A que es esencial para la correcta sinapsis de las células fotorreceptoras. Actualmente, se desarrolla una terapia génica para restablecer su producción [6]. Mientras que, una proteína RHO defectuosa debido a mutaciones que afectan al gen, promueve la degeneración de la retina. Por consiguiente, se está investigando un tratamiento inyectable en el glóbulo ocular para prevenir la toxicidad acumulativa de la rodopsina en el segmento externo de las células fotorreceptoras [7]. Además, para la retinosis pigmentaria vinculada al gen CEP290, se exploran tratamientos de edición génica para preservar la función visual al evitar la muerte celular en la retina. Este enfoque del uso de la NGS representa un avance prometededor en el diagnóstico de DHR y el desarrollo de terapias para estas enfermedades [8].

Cuando el diagnóstico clínico es confuso o no es del todo contundente, es posible secuenciar las regiones codificantes del DNA conocidas como exoma ya que, a diferencia de los paneles de genes, se requerirá de más información y no tan específica. Un análisis de exoma puede conducir al entendimiento del origen y el tipo de distrofia de la que es portador, generándose un diagnóstico más claro para el paciente. Sin embargo, de no encontrarse hallazgos genéticos para una DHR, el análisis podrá seguirse de forma periódica conforme se actualicen las bases de datos en búsqueda de nueva evidencia científica que proporcione un diagnóstico concluyente. Además, la secuen-

ciación de exoma tiene como ventaja un mismo análisis metodológico de las secuencias para cualquier diagnóstico de enfermedad rara.

Finalmente, la secuenciación de genoma a través de la NGS se realiza cuando las estrategias anteriores no generan información clara y precisa, por lo tanto, se aborda toda la información genética para establecer una posible causa de la DHR. Cabe aclarar que, la obtención de las secuencias del genoma requiere de un arduo análisis bioinformático e interpretación para emitir un diagnóstico final, ya que se dará a conocer la o las mutaciones génicas causantes de la enfermedad.

Una vez detectada la mutación específica de la que es portador un paciente, se recomienda atender los requerimientos nutricionales que ayuden a desacelerar la progresión de la enfermedad, debido a la falta de medicamentos específicos para el tratamiento de estas afecciones raras. Un ejemplo es una dieta baja en vitamina E y A cuando la DHR es provocada por una mutación en el gen ABCA4, ya que su consumo puede provocar la acumulación de pigmentos en la retina debido a la falta de asimilación de estas sustancias en las células fotorreceptoras. Contrario a la luteína o los beta-carotenos que modulan el estrés oxidativo en la célula, proporcionando un ligero efecto protector de la retina; sin embargo, dosis altas a largo plazo aumentan el riesgo de padecer cáncer de pulmón en pacientes fumadores, lo que podría resultar contraproducente.

En otros casos particulares, los pacientes con DHR pueden ser candidatos para recibir tratamientos en fase de investigación de fármacos o de terapias génicas, incluso de implantes de prótesis de visión artificial.

La terapia génica

Actualmente, gracias a los avances tecnológicos y su impacto en el diagnóstico ha sido posible el desarrollo de nuevos proyectos que buscan opciones terapéuticas, como la terapia génica oftalmológica. Este enfoque se centra específicamente en tratar la enfermedad de

Amaurosis Congénita de Leber (ACL) asociada a mutaciones en el gen RPE65, debido a la agresividad en el desarrollo de la enfermedad. La prioridad se enfoca al mecanismo fisiopatológico al no haber una correlación idónea entre la pérdida de la visión y la degeneración estructural del ojo.

En México, por primera vez el 29 marzo de 2023 se aplicó un novedoso tratamiento llamado Vitrectomía a un paciente de 12 años con ACL, el cual consiste en terapia génica de reemplazo. [9]. El paciente recibió una inyección subretiniana de un vector viral con la versión correcta del gen RPE65 y con el tiempo se irá reemplazando el gen mutado (Figura 2). Dicho tratamiento y comercialización fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos en el año 2017. Esta terapia génica ha sido aplicada en pacientes con ACL en Brasil y países europeos.

Así mismo, se está desarrollando un tratamiento exclusivo para pacientes con retinosis pigmentaria, basado en la N-acetilcisteína y liderado por el investigador Peter Campochiaro del Instituto de Wilmer Johns Hopkin. Este medicamento, probado en Fase I y II, ha demostrado eficacia en detener la progresión de la enfermedad, sin depender de la mutación genética del paciente, sino del fenotipo típico de la retinosis pigmentaria. En la fase III, México ha sido seleccionado para llevar a cabo el ensayo clínico, y actualmente, el Instituto Conde de Valenciana está reclutando posibles candidatos para participar en el tratamiento experimental. Esto solo es el principio de una nueva era de tratamientos para las DHR. Incluso, algunas investigaciones se han centrado en el desarrollo de tratamiento para mutaciones específicas de los genes CNGB3 y RPCR.

Lo anterior es el resultado de la consumación de más de una década de investigación

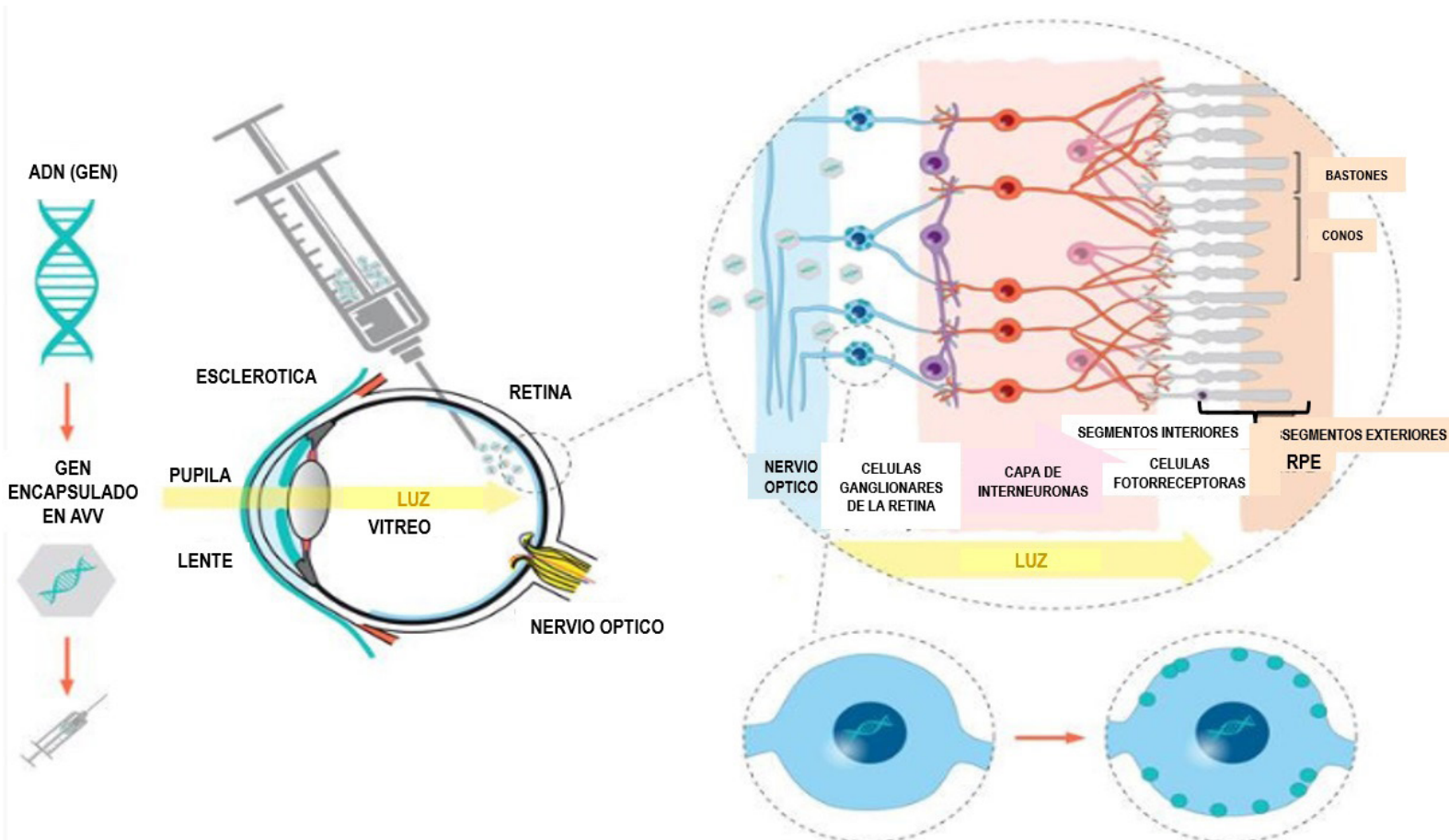


Figura 2. Proceso de inserción de terapia génica del gen RPE65 imagen tomada de [Mácula-Retina](#).

y tiene una gran trascendencia para la medicina, específicamente en el área del tratamiento de enfermedades degenerativas de la retina. Además, representa un hecho crucial para la oftalmología mundial, ya que en un futuro otras enfermedades genéticas que producen ceguera podrán revertirse. Por otro lado, estos casos clínicos destacan la importancia y la necesidad de referir el diagnóstico clínico y genético y la importancia de este abordaje moderno, el cual nos permitirá establecer diagnósticos claros y la oportunidad de ofrecer un posible tratamiento a los pacientes afectados. **iBIO**

Referencias

[1] GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators; Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study (2021). Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *The Lancet Glob Health* 2021;9 (2): 144-160. [https://doi:10.1016/S2214-109X\(20\)30489-7](https://doi:10.1016/S2214-109X(20)30489-7)

[2] Gobierno de México-Secretaría de Salud (2017, 26 de Diciembre) ¿Qué son las enfermedades raras? Recuperado el 30 de octubre de 2023 desde <https://www.gob.mx/salud/articulos/que-son-las-enfermedades-raras?>

[3] Perea-Romero, I., Gordo, G., Del Pozo-Valero, M., Almoquera, M., (2021). Genetic landscape of 6089 inherited retinal dystrophies affected cases in Spain and their therapeutic and extended epidemiological implications. *Scientific reports*, 11 (1), 1526. <https://doi:10.1038/s41598-021-89275-4>

[4] Chacón-Camacho, O.F., Astorga-Carballo, A. Zenteno, J. C (2015) Terapia génica para enfermedades hereditarias oftalmológicas: avances y perspectivas. *Gac Med Mex*. 151(4), 501-511. <https://www.medigraphic.com/pdfs/gaceta/gm-2015/gm154k.pdf>

[5] Colàs-Campàs, L., Espallargues-Carreras, M., & Blanco-Silvente, L. (2021) *Secuenciación de nueva generación (NGS) para el diagnóstico molecular y selección de dianas terapéuticas en enfermedades oncológicas*. Madrid: Ministerio de Sanidad. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Cata-

lunya. (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias). https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/5992/secuenciacion_nueva_generacion_ngs_diagnostico_molecular_seleccion_dianas_terapeuticas_enfermedades_oncologicas_2021.pdf;jsessionid=ED19877A359933A73BD8FB544D-4B13E3?sequence=1

[6] Weisschuh, N., Obermaier, C. D., Battke, F., Bernd, A., Kuehlewein, L., Nasser, F., Zobor, D., Zrenner, E., Weber, E., Wissinger, B., Biskup, S., Stingl, K., & Kohl, S. (2020). Genetic architecture of inherited retinal degeneration in Germany: A large cohort study from a single diagnostic center over a 9-year period. *Human Mutation*, 41(9), 1514–1527. <https://doi:10.1002/humu.24064>

[7] Foote, K. G., Wong, J. J., Boehm, A. E., Bensinger, E., Porco, T. C., Roorda, A., & Duncan, J. L. (2020). Comparing cone structure and function in RHO and RPGR-associated retinitis pigmentosa. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 61(4), 42. <https://doi:10.1167/iovs.61.4.42>

[8] Editasmedice. (2022, 17 de Noviembre) *Editas Medicine Announces Clinical Data Demonstrating Proof of Concept of EDIT-101 from Phase 1/2 BRILLIANCE Trial*. Recuperado el 18 de Febrero de 2024 desde <https://ir.editasmedicine.com/node/11341/>

[9] Nmas. (2023, 17 de Abril). *Detienen Retinosis Pigmentaria con Novedoso Tratamiento*. Recuperado el 04 de noviembre de 2023 desde <https://www.nmas.com.mx/foro-tv/programas/hora-21/videos/mexico-detienen-retinosis-pigmentaria-novedoso-tratamiento/>

[10] Macula-Retina (2021, 14 de Marzo) *¿Puede curar la ceguera la terapia génica?* Recuperado el 04 de noviembre de 2023 desde <https://www.macula-retina.es/puede-curar-la-ceguera-la-terapia-genica/>



Hot Science

Imagen de [Gabriella Clare Marino](#)

El eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*) y sus antioxidantes contra los microbios

Eucalyptus (Eucalyptus camaldulensis) and its antioxidants against microbes

Francisco Cadena-Cadena
Alba Rocío Ochoa-Meza
Joe Luis Arias-Moscoso*

Tecnológico Nacional de México, Instituto Tecnológico del Valle del Yaqui Departamento de Ingenierías, Av. Tecnológico, Block 611, Valle del Yaqui, Bâcum, Sonora, C.P. 85276, México.

*Autor para la correspondencia:
jarias.moscoso@itvy.edu.mx

Resumen

La medicina tradicional, que constituye el 80% de las medicinas a nivel mundial, desempeña un papel crucial en la atención de la salud primaria. Este estudio revela que tanto las hojas como los tallos del eucalipto contienen compuestos antioxidantes (43 y 49% respectivamente) y propiedades antimicrobianas al inhibir el crecimiento de bacterias intestinales en más del 90%. Siendo que diluciones de 1:60 del extracto de eucalipto fueron suficientes para detener el crecimiento bacteriano. Este hallazgo sugiere el potencial del eucalipto como un complemento a los antibióticos, especialmente en comunidades con acceso limitado a estos medicamentos.

Palabras clave: Eucalipto, bacterias intestinales, antioxidantes.

Summary

Traditional medicine, which constitutes 80% of the world's medicines, plays a crucial role in primary healthcare. This study reveals that both the leaves and stems of eucalyptus contain antioxidant compounds (43 and 49% respectively) and antimicrobial properties by inhibiting the growth of intestinal bacteria by more than 90%. Being that dilutions of 1:60 of the eucalyptus extract were sufficient to stop bacterial growth. This finding suggests the potential of eucalyptus as a complement to antibiotics, especially in communities with limited access to these medications.

Keywords: Eucalyptus, intestinal bacteria, antioxidants.

Introducción

Dentro del ámbito de la atención primaria de la salud, alrededor del 80% de los tratamientos medicinales a nivel mundial se derivan del uso de especies vegetales. En las últimas dos décadas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha observado un creciente interés en la medicina tradicional. Este fenómeno ha impulsado un rápido aumento en los mercados de hierbas medicinales a nivel mundial, generando beneficios económicos significativos [1].

La rica biodiversidad en nuestro planeta ha permitido identificar plantas como el ajo (*Allium sativum*), tomate (*Lycopersicum esculentum*) y jatrofa o piñón de tempate (*Jatropha curcas*), que poseen propiedades medicinales útiles en el tratamiento de enfermedades de la piel y quemaduras. Asimismo, la Perdudilla negra (*Alternanthera pungens*), la Achicoria (*Hypochoeris microcephala*) y la Guavirami (*Campomanesia pubescens*) han sido reconocidas por sus propiedades medicinales beneficiosas para tratar enfermedades intestinales [2]. Por otro lado, se

destaca que varias especies de eucalipto son ampliamente conocidas por sus propiedades medicinales. Entre sus usos más comunes, se encuentra su empleo en el tratamiento de enfermedades intestinales y respiratorias a través de infusiones de su parte aérea. Además, el eucalipto se utiliza en la formulación de ungüentos para tratar afecciones cutáneas y quemaduras cuando se aplica tópicamente [3]. Así mismo, en relación con las propiedades nutraceuticas del eucalipto, Lee y Shibamoto, (2001) evaluaron los extractos de tres especies de eucalipto (*E. polyanthemos Schauer*, *E. globulus Labill* y *E. perriniana*) donde mostraron hasta un 86% de inhibición de radicales libres (moléculas que roban electrones de otras moléculas y dañan las células), lo cual evidencia las propiedades antioxidantes de esta planta [4]. Los antioxidantes son como un escudo protector que bloquea las moléculas inestables al actuar como donantes de electrones, neutralizando a los radicales libres y previniendo el daño celular [5,6].

El Valle del Yaqui en Sonora, México, alberga una gran diversidad de especies vegetales, incluyendo al eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*). Esta especie, originaria de Australia, se ha adaptado perfectamente al clima del valle y se ha convertido en una importante fuente de recursos medicinales. El eucalipto posee una gran cantidad de compuestos fitoquímicos (como polifenoles y flavonoides) con propiedades antioxidantes y antimicrobianas que sirven para mejorar la salud del sistema respiratorio, aliviar afecciones como la tos, el resfriado común y además es útil para aliviar problemas intestinales[3].

En el Instituto Tecnológico del Valle del Yaqui se están llevando a cabo ensayos sobre el aprovechamiento de productos y subproductos agrícolas y pesqueros con la finalidad de contribuir al conocimiento y aplicación de la medicina tradicional en la región. Por ende, el propósito de la presente investigación fue evaluar la actividad antimicrobiana y antioxidante de extractos etanólicos de hojas y tallos del eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*), en la región del Valle del Yaqui, Sonora, México.

Contenido de compuestos con actividad antioxidante

Para lograr el objetivo, lo primero que se realizó fue extraer los compuestos bioactivos de diferentes partes de la planta de eucalipto, utilizando dos solventes diferentes (agua y alcohol), los cuales son considerados los más accesibles en cuanto a costo y disponibilidad. La Figura 1 ilustra el proceso de extracción de compuestos con actividad antioxidante y antimicrobiana a partir de una muestra vegetal. El método de Folin Ciocalteu se utiliza para cuantificar la concentración total de compuestos fenólicos, ya que estos son los principales responsables de la actividad antioxidante de un extracto vegetal [7].

La Tabla 1 muestra el contenido de compuestos fenólicos y capacidad antioxidante de hojas y tallos de eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*).

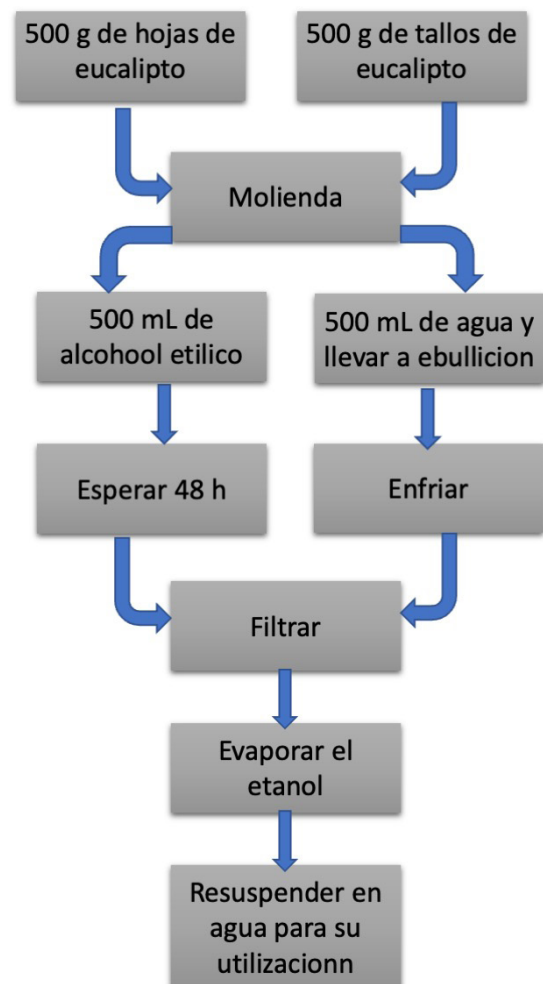


Figura 1. Diagrama de flujo para la obtención de extractos de eucalipto.

Tabla 1. Actividad antioxidante y contenido de polifenoles en el eucalipto.

| Solvente | Capacidad antioxidante (%) | | Conc. Polifenoles (mg por 100g de muestra) | |
|----------|----------------------------|---------|--|-------------|
| | Hoja | Tallo | Hoja | Tallo |
| Alcohol | 43±7.6 | 49±4.2 | 196.46±5.21 | 170.98±3.11 |
| Agua | 21±2.6 | 14±1.97 | 46.84±1.75 | 30.16±2.20 |

*El símbolo “±” se refiere a la desviación estándar, que representa la variación con respecto a un valor promedio.

dulensis). En este estudio la capacidad antioxidante fue mayor al realizar la extracción de los compuestos bioactivos del eucalipto con alcohol etílico (Tabla 1). Además, la concentración de polifenoles extraídos con alcohol etílico también fue mayor que con agua. Resultados similares se han encontrado para otras especies de eucaliptos [7,8]. Sin embargo, los resultados apuntan a que los compuestos son sensibles a la temperatura por lo cual, la extracción con agua, la cual se realiza normalmente a temperaturas entre 80-100°C afecta la estabilidad de los compuestos activos de la planta. Lo anterior sugiere que la extracción con alcohol etílico preserva las propiedades de los compuestos bioactivos, ya que se realiza a temperatura ambiente. Asimismo, se encontró que la hoja tiene mayor contenido de estos compuestos.

Efecto antimicrobiano

Los extractos etanólicos de eucalipto, pro-

venientes de la región sur de Sonora, México, han demostrado la capacidad de frenar el crecimiento de bacterias asociadas a enfermedades intestinales (*Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*), el procedimiento para conocer el efecto antimicrobiano se realizó mediante la técnica de Kirby Bauer, la cual consiste en difundir en el agar el extracto para evaluar el crecimiento microbiano en el mismo. La Figura 2 muestra la inhibición en el crecimiento bacteriano al utilizar extractos de hojas y tallos del eucalipto, esta inhibición se determina por el halo de inhibición, conocido como el área donde las bacterias no pueden crecer alrededor del extracto de eucalipto y es similar a cuando usamos antibióticos para detener una infección, pero en este caso, ¡es el eucalipto el que está haciendo la función del antibiótico! (El eucalipto no es un sustituto de los antibióticos).

Se puede notar que las hojas tienen mayor eficacia al detener el crecimiento de am-

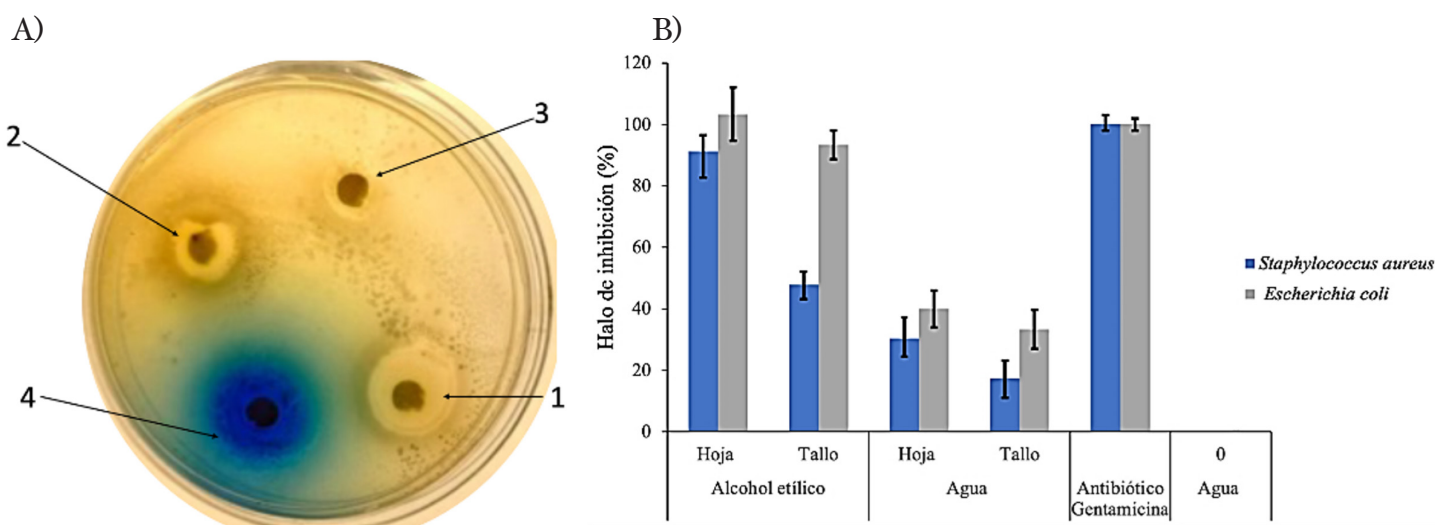


Figura 2. A) Inhibición del crecimiento de la bacteria *Escherichia coli* en el medio de cultivo Mueller-Hinton utilizando extracto etanólico de eucalipto (1), gentamicina (antibiótico común), dilución 1:100 del extracto etanólico (3) y azul de metileno (4). B) Eficacia del extracto de eucalipto contra *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*. Las barras de error indican la variabilidad en las pruebas y representan el promedio de tres determinaciones de crecimiento bacteriano.

bas bacterias en comparación con los tallos. Además, los resultados son comparables a los obtenidos con Gentamicina (un antibiótico alópata común), incluso los extractos acuosos de eucalipto tienen un efecto inhibitorio sobre estas bacterias, esta forma de prepararlos es muy similar a preparar un té.

Para determinar la concentración de extracto necesaria para detener el crecimiento bacteriano, se cuantificó la concentración mínima inhibitoria, la cual se refiere a la menor cantidad de sustancia que detiene el crecimiento de microorganismos sin necesariamente destruirlos por completo. En la Tabla 2, se muestra la concentración mínima inhibitoria (CMI) necesaria para detener el crecimiento bacteriano. Para realizar los ensayos, se utilizaron diferentes proporciones de extracto de eucalipto y de agua (diluciones). Los resultados muestran que, en el caso de *Staphylococcus aureus*, las diluciones de 1:10 y 1:30 de las hojas exhiben un efectivo halo de inhibición, lo que sugiere una buena efectividad contra esta bacteria. Sin embargo, a diluciones más altas (1:60 y 1:100), este efecto disminuye y eventualmente desaparece. Similarmente, tanto las hojas como los tallos demuestran efectividad contra *Escherichia coli* a diluciones de 1:10 y 1:30. Pero al igual que con *Staphylococcus aureus*, a diluciones más altas (1:60 y 1:100), el efecto disminuye.

La “mejor” dilución dependerá de la apli-

cación específica y de la magnitud del efecto deseado. Por ejemplo, si el objetivo es una fuerte inhibición del crecimiento bacteriano, diluciones más bajas como 1:10 o 1:30 podrían ser preferibles. Es importante tener en cuenta que estos resultados son específicos de las condiciones del estudio y podrían variar según diversos factores ambientales como la temperatura, humedad y contaminación, entre otros.

Como se observa en la Figura 2, el extracto de hojas de eucalipto en alcohol muestra mayor efectividad contra la bacteria *Escherichia coli* en comparación con la bacteria *Staphylococcus aureus*. Sin embargo, la eficacia contra estas bacterias disminuye significativamente cuando se utiliza extracto de tallos. Esto sugiere que se necesita menos cantidad de extracto de hojas para obtener el mismo resultado que con el de tallos (Tabla 2). Es importante destacar que la eficacia del extracto varía según el tipo y la ubicación de la bacteria, y estos resultados son comparables a los obtenidos con otros eucaliptos de diferentes partes del mundo [4,9]. La capacidad del eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*) para combatir bacterias comunes como *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli* podría ser una alternativa valiosa para las comunidades en los que los antibióticos son escasos o para los tratamientos de medicina complementaria y alternativa como la homeopatía.

Tabla 2. Concentración mínima inhibitoria (CMI) del extracto de eucalipto en Hojas y Tallos ante *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*.

| Bacterias | Dilución | Halo de inhibición (mm) | |
|------------------------------|----------|-------------------------|----------|
| | | Hoja | Tallo |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | 1:10 | 15.7±1.4 | 10.2±0.4 |
| | 1:30 | 15.4±1.3 | 3.21±0.6 |
| | 1:60 | 6.3±1.6 | 0 |
| | 1:100 | 0 | 0 |
| <i>Escherichia coli</i> | 1:10 | 19.3±0.5 | 14.7±1.1 |
| | 1:30 | 17.2±1.2 | 7.6±0.5 |
| | 1:60 | 7.3±1.1 | 0 |
| | 1:100 | 2.5±0.3 | 0 |

La accesibilidad y disponibilidad del eucalipto también son aspectos clave. Si el árbol y sus extractos son fácilmente accesibles en determinadas comunidades, podría ofrecer una opción más asequible y natural para el tratamiento de infecciones bacterianas, teniendo así un impacto positivo desde el punto de vista social. El conocimiento tradicional y popular sobre las propiedades medicinales del eucalipto también juega un papel en comunidades donde estas prácticas han sido parte de la tradición, la promoción de enfoques basados en la experiencia local podría tener beneficios sociales y de salud. Además, es crucial reconocer la diversidad cultural en el uso de plantas medicinales como el eucalipto. Las tradiciones arraigadas en el uso de plantas para fines medicinales resaltan la importancia de respetar y valorar estos conocimientos locales. La información sobre el eucalipto va más allá de sus propiedades medicinales, involucrando consideraciones sociales relacionadas con la salud, la accesibilidad, la sostenibilidad y la diversidad cultural. **iBIO**

Conclusiones

El eucalipto (*Eucalyptus camaldulensis*), adaptado al clima del Valle del Yaqui en Sonora, México, posee compuestos con propiedades antioxidantes y antimicrobianas, siendo una alternativa potencial para tratar enfermedades intestinales. Los extractos de hojas y tallos son más efectivos con alcohol etílico que con agua. Se demostró su capacidad antimicrobiana contra las bacterias *Escherichia coli* y *Staphylococcus aureus*, siendo las hojas más efectivas que los tallos, incluso superando la eficacia de algunos antibióticos comunes. El eucalipto podría ser una alternativa valiosa, especialmente en comunidades con acceso limitado a antibióticos, por su accesibilidad y menor costo. Sin embargo, se debe resaltar que en ningún momento un extracto de eucalipto va a sustituir el uso de un buen antibiótico, no obstante, puede ayudar a reforzar la salud comunitaria.

Referencias

[1] Vieira, M., Bessa, L. J., Martins, M. R., Arantes, S.,

Teixeira, A. P. S., Mendes, Â., Belo, A. D. F. (2017). Chemical composition, antibacterial, antibiofilm and synergistic properties of essential oils from *Eucalyptus globulus* Labill. and seven Mediterranean aromatic plants. *Chemistry & biodiversity*, 14(6), e1700006. <https://doi.org/10.1002/cbdv.201700006>

[2] Soria Rey, N. (2021). Plantas usadas en afecciones digestivas en Paraguay. *Revista de la Sociedad Científica del Paraguay*, 26(2), 163-176. <https://doi.org/10.32480/rscp.2021.26.2.163>

[3] Orantes-García, C., Moreno-Moreno, R. A., Caballero-Roque, A., y Farrera-Sarmiento, O. (2018). Plantas utilizadas en la medicina tradicional de comunidades campesinas e indígenas de la Selva Zoque, Chiapas, México. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de plantas medicinales y aromáticas*, 17(5), 503-521.

[4] Lee, K. G., y Shibamoto, T. (2001). Antioxidant activities of volatile components isolated from *Eucalyptus* species. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 81(15), 1573-1579. <https://doi.org/10.1002/jsfa.980>

[5] Hassine, D. B., Abderrabba, M., Yvon, Y., Lebrihi, A., Mathieu, F., Couderc, F., y Bouajila, J. (2012). Chemical composition and in vitro evaluation of the antioxidant and antimicrobial activities of *Eucalyptus gillii* essential oil and extracts. *Molecules*, 17(8), 9540-9558. <https://doi.org/10.3390/molecules17089540>

[6] Alarcón, M. E. T., Conde, C. G., y Mendez, G. L. (2019). Extracción, caracterización y actividad antioxidante del aceite esencial de *Eucalyptus globulus* Labill. *Revista Cubana de Farmacia*, 52(1).

[7] Rueda, X. Y., y Mogollón, O. F. C. (2012). Composición química y actividad antibacteriana del aceite esencial de las especies *Eucalyptus globulus* y *E. camaldulensis* de tres zonas de Pamplona (Colombia). *Bistua: Revista de la facultad de Ciencias Básicas*, 10(1), 52-61.

[8] Barrientos Ramírez, L., Arvizu, M. L., Salcedo Pérez, E., Villanueva Rodríguez, S., Vargas Radillo, J. J., Barradas Reyes, B. A., y Ruiz López, M. A. (2019). Contenido de polifenoles y capacidad antioxidante de *Physalis chenopodifolia* Lam. silvestre y cultivo. *Revista mexicana de ciencias forestales*, 10(51), 182-200. <https://doi.org/10.29298/rmcf.v10i51.323>

[9] Silva, E., Fernandes, S., Bacelar, E., y Sampaio, A. (2016). Antimicrobial activity of aqueous, ethanolic and methanolic leaf extracts from *Acacia* spp. and *Eucalyptus nicholii*. *African journal of traditional, complementary and alternative medicines*, 13(6), 130-134. <https://doi.org/10.21010/ajtcam.v13i6.18>



Hot Sciencie

Vegetales con gran contenido de ácido
 α -linolénico. Imagen de [Muy Salud](#)

FITO... ¿QUÉ?

Compuestos vegetales que ayudan al sistema inmunológico

PHYTO... WHAT?

Plant compounds that support the immune system

Elsa Díaz-Montes

Unidad Profesional Interdisciplinaria de Biotecnología,
Instituto Politécnico Nacional, Av. Acueducto s/n,
Barrio La Laguna Ticomán, Ciudad de México 07340,
México.

Autor para la correspondencia:
elsadimo123@gmail.com

Resumen

Los fitoprostanos (PhytoPs) son compuestos de plantas que están captando la atención debido a sus posibles beneficios con su consumo. Este artículo destaca su formación en respuesta al estrés oxidativo en las plantas y explorando su impacto en la salud humana. Los PhytoPs exhiben actividad a nivel celular que pueden desempeñar un papel crucial en la regulación del sistema inmunológico. Esta discusión tiene como objetivo arrojar a la luz el potencial de estos compuestos vegetales como contribuyentes valiosos a un estilo de vida saludable que pueda coadyuvar en enfermedades inflamatorias, inmunomoduladoras y cáncer.

Palabras clave: Fitoprostanos, estrés oxidativo, beneficios para la salud.

Summary

Phytosterols (PhytoPs) are plant compounds that are gaining attention due to their potential benefits when consumed. This article highlights their formation in response to oxidative stress in plants and explores their impact on human health. PhytoPs exhibit cellular activity that may play a crucial role in regulating the immune system. This discussion aims to shed light on the potential of these plant compounds as valuable contributors to a healthy lifestyle that could assist in inflammatory, immunomodulatory, and cancer-related conditions.

Keywords: Phytosterols, oxidative stress, health benefits.

¿Qué son los fitoprostanos?

Los fitoesteroles son componentes esenciales de las membranas celulares en las plantas, estructuralmente son similares al colesterol humano (Figura 1). Los fitoesteroles contribuyen a la estabilidad e integridad de las membranas celulares, es decir, ajustan la capacidad de las membranas para adaptarse a diferentes condiciones ambientales, participan en el transporte de electrones durante la fotosíntesis y protegen a la planta cuando se somete a un estrés ambiental [1].

El estrés oxidativo en las plantas se origina cuando existe un desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS: *Reactive Oxygen Species*) y los mecanismos de defensa antioxidantes de la planta. La generación de ROS puede ser tanto por procesos metabólicos normales (por ejemplo, fotosíntesis y respiración mitocondrial) como por factores ambientales estresantes (por ejemplo, sequías y contaminación). Las ROS incluyen moléculas como los radicales libres y peróxidos que contienen oxígeno. Estas moléculas pueden dañar las células y afectar negativamente a las es-

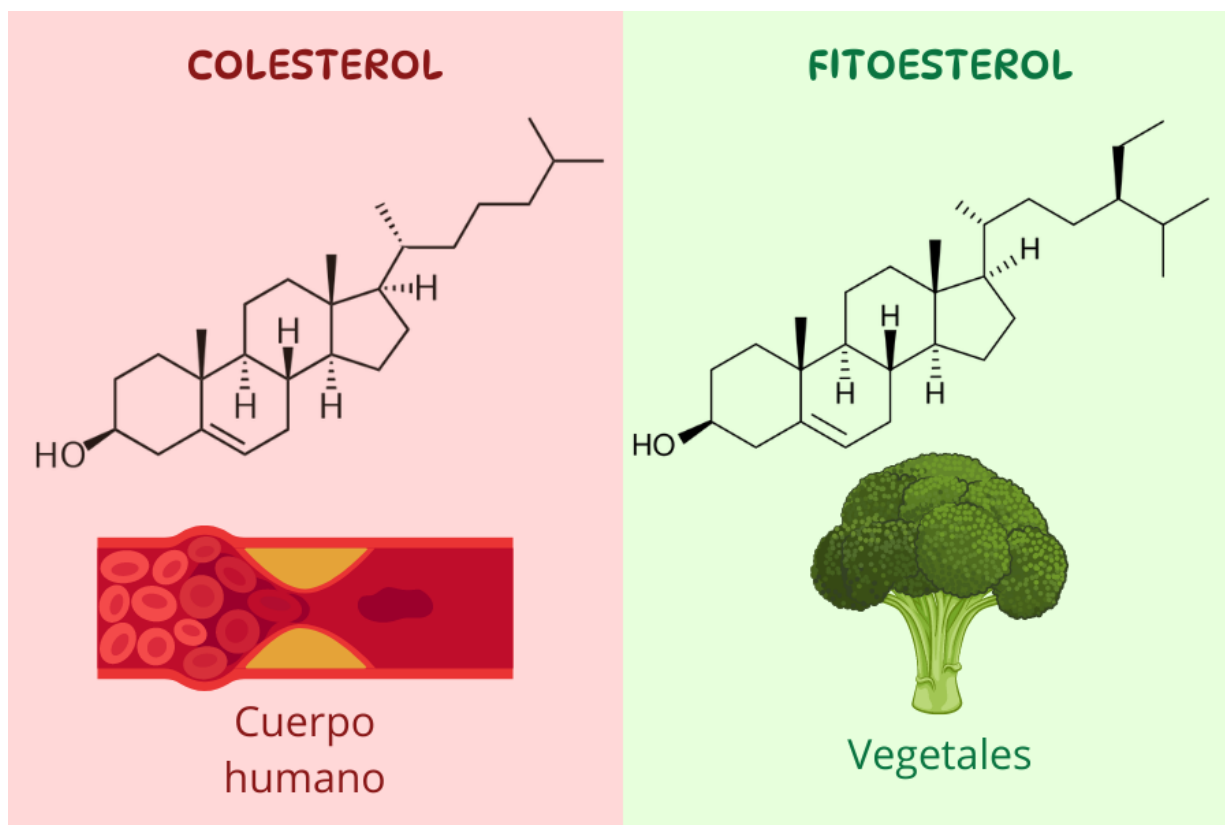


Figura 1. Estructura del colesterol humano y el fitoesterol vegetal.

estructuras celulares, como las membranas, los lípidos, las proteínas y los ácidos nucleicos [2].

Cuando las reacciones oxidativas de las ROS se dirigen contra el ácido α -linolénico (ALA: *alpha-linolenic acid*), el ácido graso poliinsaturado predominante en las plantas, se forman unos compuestos en los tejidos vegetales, llamados fitoprostanos (PhytoPs: *phytoprostanines*). Es decir, los PhytoPs son una clase de fitoesteroles, que se forman en las plantas como una respuesta adaptativa al estrés oxidativo [3].

Fuentes de Obtención de Fitoprostanos

La formación de PhytoPs requiere la presencia del ALA obligatoriamente, pues la reacción entre ALA y ROS consecuentemente genera PhytoPs. Sin embargo, no todas las especies vegetales contienen ALA o al menos no en cantidades significativas, pues depende del tipo de planta y las condiciones de crecimiento. Las fuentes vegetales ricas en ALA son principalmente los aceites vegetales, las semillas y los vegetales de hojas verdes [4]. La Figura 2 muestra ejemplos específicos de fuentes vegetales ricos en ALA.

Beneficios del consumo de fitoprostanos

El potencial biológico de PhytoPs no ha sido tan estudiado, debido a que las investigaciones de estos compuestos vegetales se han dirigido a su funcionalidad como mediadores de reacciones de defensa, en respuesta al estrés oxidativo en plantas, así como inhibidores del crecimiento y división celular. No obstante, un equipo de investigadores del Centro de Edafología y Biología Aplicada del Seguro del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CEBAS-CSIC) de Murcia, España; ha enfocado sus esfuerzos a encontrar fuentes no convencionales de PhytoPs (por ejemplo, vinos, aceites y semillas), métodos de extracción, purificación e identificación y evaluar sus efectos *in vivo* en modelos celulares y animales. Hasta el momento, los investigadores han destacado las capacidades inmunomoduladoras, antiinflamatoria y anticancerígenas de los PhytoPs.

Capacidad Inmunomoduladora de los Fitoprostanos

El sistema inmunológico es una red compleja de células y moléculas que trabajan juntas



ACEITES VEGETALES

Linaza
Canola
Soja
Girasol



SEMILLAS

Chía
Lino
Cáñamo
Nueces



VEGETALES VERDES

Espinaca
Brócoli
Lechuga
Espinaca

Figura 2. Grupos de alimentos con gran contenido de ácido α -linolénico (ALA).

para defender al cuerpo contra invasores patógenos como bacterias, virus y células cancerosas. El sistema inmunológico trabaja bajo dos mecanismos inmunitarios: innato y adaptativo (Figura 3) [5].

La inmunidad innata es la primera línea de defensa del cuerpo, que responde rápidamente a los patógenos de manera no específica. Los componentes que actúan son las células de la piel y la mucosa, proteínas sanguíneas, linfocitos NK (*natural killer*), dendritas, mastocitos y células fagocíticas (neutrófilos, macrófagos). Las funciones de estas células es fagocitar (ingerir) patógenos y activar respuestas inflamatorias que limiten su propagación. Mientras que, la inmunidad adaptativa es más específica y se activa cuando el sistema innato no puede eliminar completamente la amenaza. Este sistema tiene dos componentes principales: la inmunidad humoral y la inmunidad celular [5].

La inmunidad humoral esta mediada por las células B, que al encontrarse con un antígeno específico (una sustancia extraña), se activa y se diferencia en células plasmáticas, mismas que fabrican anticuerpos específicos llamados inmunoglobulinas. Por otro lado, la inmunidad celular se refiere a la respuesta inmune que implica la acción directa de las células T, las cuales tienen dos subtipos principales: las células

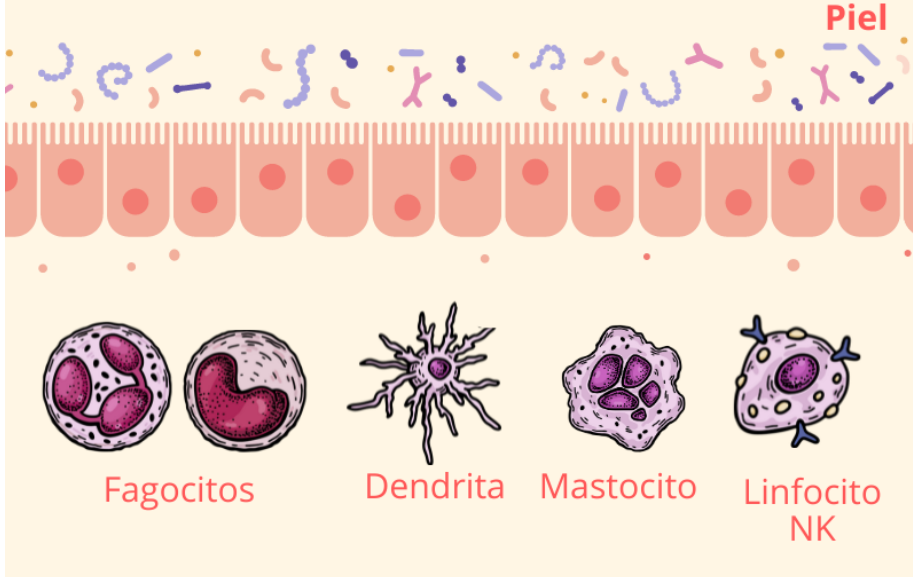
T citotóxicas (CD8+) y las células T colaboradoras (CD4+). Las células CD8+ son responsables de la destrucción directa de células infectadas por virus o células cancerosas. Las CD4+ desempeñan un papel fundamental en la coordinación de la respuesta inmune, dentro (TH1: tipo 1 helper) o fuera de la célula (TH2: tipo 2 helper), ayudando a las células B y activando las células CD8+ [5].

De acuerdo con los investigadores del CEBAS-CSIC, los PhytoPs actúan como inmunomoduladores, especialmente por su capacidad para promover la diferenciación de células T CD4+ en TH2. Por lo que su participación en la respuesta inmunológica adaptativa es coordinar la respuesta inmune celular y humoral, donde se involucra la producción de anticuerpos que están implicados en reacciones alérgicas y respuestas contra parásitos extracelulares [6].

Capacidad Antiinflamatoria de los Fitoprostano

La transcripción es el proceso que ocurre en el núcleo, mediante el cual la información genética codificada en el DNA (*deoxyribonucleic acid*) se transcribe en mRNA (*messenger ribonucleic acid*). La RNA polimerasa (enzima) une ribonucleótidos complementarios al DNA, generando una cadena de mRNA que lleva la información genética a través de la membrana nuclear hacia el citoplasma, donde se lleva a cabo la traducción. Los factores de transcripción son proteínas clave en la regulación de la expresión génica. Su función principal es controlar la transcripción del DNA en mRNA, al unirse a secuencias específicas de DNA y facilitar o inhibir la acción de la RNA polimerasa [5].

INMUNIDAD INNATA



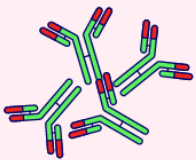
INMUNIDAD ADAPTATIVA

Humoral



Células B

producen



Anticuerpos

Celular



Células T

diferenciación

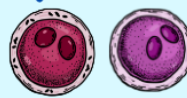


CD8+



CD4+

sitio de acción



TH1 TH2

Particularmente en los procesos inflamatorios, uno de los factores de transcripción clave es el NF- κ B (*nuclear factor kappa B*), quien ante diversas señalizaciones por estímulos como patógenos, infecciones, estrés o lesiones puede activarse. Su función es participar en la activación de células del sistema innato (macrófagos, dendritas y linfocitos NK) y en la diferenciación de células T CD4+ en los tipos TH1 o TH2. Además, al unirse a regiones específicas de DNA, promueve la síntesis de citocinas proinflamatorias como interleucinas (IL: *interleukins*) y el TNF-alfa (*tumor necrosis factor alpha*) [5].

En términos de respuesta antiinflamatoria, los estudios sobre PhytoPs realizados por los investigadores del CEBAS-CSIC, han demostrado actuar sobre la señalización mediada por NF- κ B, particularmente en la inhibición de la producción de interleucinas, específicamente la IL-12; promoviendo una respuesta antiinflamatoria [6].

Capacidad Antitumoral de los Fitoprostanos

La apoptosis es un proceso programado y regulado de muerte celular que ocurre de manera natural en el cuerpo. Es fundamental para el desarrollo normal, el mantenimiento de la homeostasis y la eliminación de células dañadas o no necesarias. La apoptosis se lleva a cabo mediante una serie de eventos bioquímicos y moleculares específicos que conducen a la autodestrucción controlada de una célula [5].

De acuerdo con los informes de los investigadores del CEBAS-CSIC, los PhytoPs están vinculados a la capacidad de desencadenar señales para inducir la apoptosis en linfomas de células T, un tipo de cáncer que afecta a las células

Figura 3. Sistema inmunológico: inmunidades innata y adaptativa. Linfocito: NK (*natural killer*); células T colaboradoras: CD4+; celular T citotóxicas: CD8+; subgrupos: helper tipo 1 (TH1) y tipo 2 (TH2).

T del sistema inmunológico que ayuda normalmente a la identificación de infecciones y eliminación de patógenos y células dañadas. Por otro lado, los investigadores del CEBAS-CSIC establecieron que los PhytoPs inhiben la proliferación de células malignas al modular la expresión de varios genes relacionados con el ciclo celular, especialmente en células de cáncer de mama. Además, los PhytoPs mostraron una actividad inhibitoria en la migración de estas células cancerígenas (metástasis) pues mejoraron su capacidad para adherirse. No obstante, los mecanismos exactos y los componentes que participan aún no están claros y se siguen estudiando [6].

El futuro de los fitoprostanos

A medida que la investigación sobre los PhytoPs progresa, se evidencian innovaciones tecnológicas que impulsan el campo hacia adelante. Estos avances no solo amplían nuestro conocimiento sobre los beneficios de los fitoesteroides, sino que también ofrecen nuevas oportunidades y desafíos.

Herramientas de Investigación Avanzadas

El análisis y estudio de los PhytoPs se han beneficiado enormemente de tecnologías analíticas avanzadas. Técnicas como la espectrometría de masas de alta resolución y la cromatografía líquida permiten una identificación más precisa de los distintos compuestos presentes en los fitoesteroides. Este enfoque de alta tecnología proporciona una visión más detallada de la composición y diversidad de los PhytoPs en diversas fuentes vegetales.

Integración de Enfoques Multidisciplinarios

La investigación sobre PhytoPs ha evolucionado hacia enfoques multidisciplinarios, involucrando no solo a biólogos y bioquímicos, sino también a expertos en biotecnología, bioinformática y nanotecnología. Esta convergencia de disciplinas impulsa una comprensión holística de los fitoesteroides, desde su síntesis en las plantas hasta su potencial aplicación en productos farmacéuticos y alimentos funcionales.



Imagen de [COSMETIC LATAM®](#).

Desafíos y Oportunidades en la Biotecnología de Fitoprostanos

La ingeniería genética y la biotecnología ofrecen oportunidades innovadoras para la producción sostenible y la mejora en cualquier bioproceso que involucre la obtención de los PhytoPs. Por ejemplo, la modificación genética de plantas para aumentar la concentración de ácido α -linolénico y, por ende, de PhytoPs, podría abrir nuevas posibilidades en la obtención de estos compuestos de manera más eficiente y en mayores cantidades.

Aplicaciones Potenciales en la Industria Alimentaria y Farmacéutica

A medida que comprendemos mejor las propiedades beneficiosas de los PhytoPs, surge el potencial de su integración en la industria alimentaria y farmacéutica. La formulación de alimentos enriquecidos con PhytoPs y el desarrollo de medicamentos basados en estos compuestos podrían transformar la manera en que abordamos la salud y el bienestar.

Sostenibilidad y Agricultura Inteligente

La investigación sobre PhytoPs también se centra en prácticas agrícolas sostenibles. La identificación de plantas que son naturalmente ricas en ALA y PhytoPs puede influir en la planificación de cultivos y promover prácticas agrícolas más respetuosas con el medio ambiente.

Conclusión

Las innovaciones tecnológicas y la integración de diversas disciplinas están dando forma a un futuro prometedor para la investigación de PhytoPs. Estos avances no solo nos acercan a comprender mejor estos compuestos, sino que también abren la puerta a aplicaciones prácticas que podrían tener un impacto significativo en la salud, la alimentación y la sostenibilidad.

El futuro de los PhytoPs se perfila como un campo prometedor en la investigación científica, pues aún hay mucho por conocer de ellos. A medida que se esclarezca su potencial, es posible que más grupos de investigadores

de todo el mundo se unan a su investigación y comprensión, con el particular objetivo de generar información científica para ofrecer soluciones innovadoras en el ámbito biológico en beneficio de mejorar la salud humana. **iBIO**

Referencias

- [1] Rogowska, A., & Szakiel, A. (2020). The role of sterols in plant response to abiotic stress. *Phytochem Rev.*, 19, 1525-1538. <https://doi.org/10.1007/s11101-020-09708-2>
- [2] Hasanuzzaman, M., Bhuyan, M.H.M.B., Parvin, K., Bhuiyan, T.F, Anee, T.I., Nahar, K., Hossen, M.S., Zulfiqar, F., Alam, M.M., & Fujita, M. (2020). Regulation of ROS Metabolism in Plants under Environmental Stress: A Review of Recent Experimental Evidence. *Int J Mol Sci.*, 21(22), 8695. <https://doi.org/10.3390/ijms21228695>
- [3] Collado-González, J., Durand, T., Ferreres, F., Medina, S., Torrecillas, A., & Gil-Izquierdo, Á. (2015). Phyto-prostanos. *Lipid Technol.*, 27(6), 127-130. <https://doi.org/10.1002/lite.201500020>
- [4] Simopoulos, A. P. (2002). Omega-3 fatty acids in wild plants, nuts and seeds. *Asia Pacific J. Clin. Nutr.*, 11(s6), S163-S173. <https://doi.org/10.1046/j.1440-6047.11.s.6.5.x>
- [5] Abbas A. K., Lichtman, A. H., & Pillai, S. (2022). *Inmunología celular y molecular* (décima edición). Elsevier Inc.; pp. 1-552. ISBN 978-84-1382-206-8.
- [6] Medina, S., Gil-Izquierdo, Á., Durand, T., Ferreres, F., & Domínguez-Perles, R. (2018). Structural/Functional Matches and Divergences of Phyto-prostanos and Phytofurans with Bioactive Human Oxylipins. *Antioxidants*, 7, 165. <https://doi.org/10.3390/antiox7110165>



Imagen de MenuDiet®.



Hot Science

Interrupidores moleculares: Orquestando la expresión génica mediante promotores

Uso potencial en tratamientos con genes terapéuticos

Molecular switches: Orchestrating gene expression through promoters

Potential use in therapeutic gene treatments

Mariela Montaña-Samaniego^{1,2*}

Cynthia Avendaño-Portugal¹

Miguel Ibáñez-Hernández¹

Resumen

La expresión génica, esencial para el funcionamiento celular y la producción de proteínas, es regulada por promotores que actúan como interruptores moleculares, controlando la transcripción de ADN a ARN mensajero mediante factores de transcripción y la ARN polimerasa II. Estos promotores, con elementos reguladores específicos, aseguran la transcripción precisa y son clave en estrategias de terapia génica, permitiendo dirigir genes terapéuticos a células o tejidos específicos, evitando efectos en células sanas. Los promotores tejido-específicos y tumor-específicos permiten establecer estrategias para tratar enfermedades genéticas y cáncer, respectivamente, mediante la activación selectiva en células blanco, optimizando la seguridad y eficacia del tratamiento.

Palabras clave: Terapia génica, promotores específicos, tratamientos dirigidos.

Summary

Gene expression, essential for cellular function and protein production, is regulated by promoters acting as molecular switches, controlling the transcription of DNA to messenger RNA through transcription factors and RNA polymerase II. These promoters, with specific regulatory elements, ensure precise transcription and are

¹Laboratorio de Terapia Génica, Departamento de Bioquímica, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, CDMX, México.

²Laboratorio de Técnicas Fototérmicas, Departamento de Ciencias Básicas, Unidad Politécnica Interdisciplinaria de Biotecnología, Instituto Politécnico Nacional, CDMX, México.

*Autor para la correspondencia:
mariela.mont3091@gmail.com

key in gene therapy strategies, allowing for the targeting of therapeutic genes to specific cells or tissues, thus avoiding effects on healthy cells. Tissue-specific and tumor-specific promoters allow establishing strategies for treating genetic diseases and cancer, respectively, through selective activation in target cells, optimizing the safety and efficacy of the treatment.

Keywords: Gene therapy, specific promoters, targeted treatments.

Interrupidores de la expresión génica

La expresión génica es el proceso en el cual la información guardada en nuestros genes en forma de ácido desoxirribonucleico (ADN) se utiliza para transcribir el mensaje a ácido ribonucleico (ARN) y a partir de este ARN mensajero (ARNm), se producen las proteínas necesarias para el crecimiento,

reparación de tejidos y la realización de todas las funciones vitales que requieren los organismos eucariotas. Todo este proceso, conocido como el dogma central de la biología molecular, es fundamental para el correcto funcionamiento de nuestras células; sin embargo, la compleja maquinaria biológica que se encarga de este proceso no se activa de manera espontánea, sino que requiere de reguladores o interruptores que indiquen cuándo y dónde debe iniciarse la transcripción. Entre estos reguladores, se encuentran los promotores.

Los promotores son secuencias de ADN que se encuentran en la región previa al inicio de un *gen*. Los promotores actúan como interruptores moleculares que dan las señales de inicio a la maquinaria encargada de transcribir la información genética a ARNm. Pero ¿cómo lo hace? Existe un grupo de proteínas llamadas factores de transcripción, las cuales reconocen las secuencias características del promotor, promoviendo a su vez, el reclutamiento de la enzima ARN polimerasa II, responsable de la síntesis del ARNm.

Estas secuencias de ADN contienen elementos reguladores que determinan tanto la fuerza como la especificidad del promotor. La fuerza del promotor se refiere a su capacidad para iniciar y regular la transcripción del ADN en ARNm, mientras que la especificidad indica en qué tejidos podrá hacerlo. Por ejemplo, un promotor fuerte, es aquel con una alta tasa de transcripción, lo que resulta en una mayor cantidad de ARNm. La combinación de estos elementos reguladores, que son secuencias de ADN muy particulares, proporciona una firma genética única que define las características distintivas de cada promotor y, por ende, de cada gen, lo que determina cuándo, dónde y con qué intensidad se realizará la transcripción génica. De hecho, algunos promotores son reconocidos por factores de transcripción que solo se producen en ciertos tipos celulares, lo que los convierte en promotores tejido-específicos o tumor-específicos. Estos últimos están activos solo en células tumorales o cancerosas [1].

Terapia génica y los promotores tejido-específicos

El estudio de los promotores y su conocimiento molecular es fundamental para el diseño de tratamientos con genes terapéuticos, lo que hoy en día se conoce como terapias génicas. La terapia génica busca el tratamiento de enfermedades genéticas (hereditarias o adquiridas) introduciendo ácidos nucleicos (ADN o ARN) en las células del paciente. Este material genético tiene el propósito de corregir o compensar anomalías genéticas. Los ácidos nucleicos terapéuticos (ANT) pueden administrarse desnudos o pueden ser clonados en vectores de expresión, como los plásmidos. Para lograr la entrega de los ANT a las células, se requiere el uso de un sistema de transporte conocido como vehículo genético, el cual debe ser seguro y eficaz para superar las barreras celulares y garantizar la expresión del gen terapéutico en el interior de la célula [2]. Existen diversos tipos de vehículos genéticos; sin embargo, los más utilizados son los liposomas y los adenovirus, estos últimos tienen la desventaja de que inducen una fuerte respuesta inmune que, además de afectar la efectividad del vector, pueden provocar efectos adversos en el paciente. La eficacia de la terapia génica depende de una combinación del vehículo genético y del ANT. Esto implica la liberación del material genético en un tejido específico, su internalización en las células y la expresión del gen o del ANT en las células blanco [3].

Los promotores tejido-específicos son candidatos prometedores para regular la transcripción de genes terapéuticos específicamente en las células de interés, lo que los convierte en herramientas valiosas para la terapia génica (Figura 1). Estos promotores están activos en células de un tipo particular, donde se encuentran los factores de transcripción que los reconocen y activan. Para utilizarlos en terapia génica, se puede insertar la secuencia del promotor en un plásmido de expresión que también contenga el gen o el ANT. Luego, el plásmido se puede vincular con el vehículo de entrega y así hacerlo llegar a las células blanco.

Ejemplo de regulación, promotor PEPCK

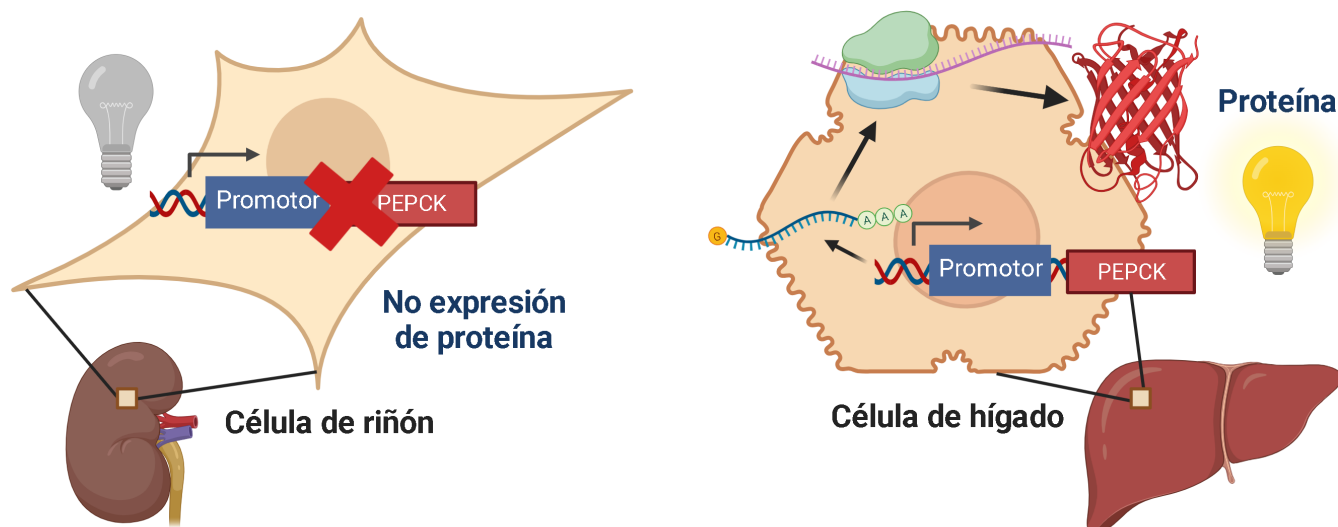


Figura 1. **Regulación de la expresión genética mediante un promotor tejido-específico.** Ejemplo de regulación por el promotor PEPCK que funciona como interruptor; en células del riñón se encuentra apagado, pero en células del hígado está prendido, por lo tanto, se produce el ARN mensajero y luego la proteína PEPCK. Creada con BioRender.com.

Un ejemplo de promotor tejido-específico es el de la enzima PEPCK (Fosfoenolpiruvato carboxicinas), la cual cataliza un importante paso inicial y específico en la *gluconeogénesis*, que se da principalmente en el hígado [4], por lo cual podría utilizarse para dirigir algún tratamiento únicamente a ese órgano (Figura 1).

La ventaja de esta estrategia de direccionalidad es que, aunque el gen terapéutico sea captado por células diferentes a las células de interés, no se expresará porque no contienen los factores de transcripción necesarios para activar al promotor tejido-específico [5], lo que daría lugar a un tratamiento dirigido y sin efectos adversos, a diferencia de cuando se usan estrategias no dirigidas.

Promotores tumor-específicos

Una de las principales limitaciones del uso de promotores tejido-específicos en algún tipo de cáncer, es que la expresión del gen puede generar efectos tóxicos tanto en las células normales como en las células cancerosas del tejido blanco. En otras palabras, en el caso de enfermedades como el cáncer, en donde solo una parte del tejido es canceroso, su utilización

podría ser desventajosa. Por lo que lo ideal es emplear un promotor que proporcione especificidad tumoral, es decir, que solo se active en células cancerosas.

Los promotores tumor-específicos son aquellos que se encuentran activos en células cancerosas y que tienen poca o ninguna actividad en células normales (Figura 2). Con frecuencia en los tumores cancerosos se expresan genes que normalmente sólo están activos en etapa fetal del desarrollo, pero que están apagados en el tejido adulto. Un promotor tumor-específico muy bien estudiado es el del gen de la α -fetoproteína (AFP), que se activa y se sobre expresa en un 80% de los hepatocarcinomas (HCC). Este promotor AFP se ha empleado para dirigir la expresión de genes terapéuticos en células de HCC [6] pero sigue siendo estudiado y modificado para aumentar su eficiencia.

A lo largo de los años, se han identificado diversos promotores tumor-específicos, y se han clasificado según el tipo de cáncer en el que estén activos. Por ejemplo, existen promotores altamente específicos, como el de la AFP, activo únicamente en el cáncer de hígado, y

Ejemplo de regulación, promotor tumor-específico AFP

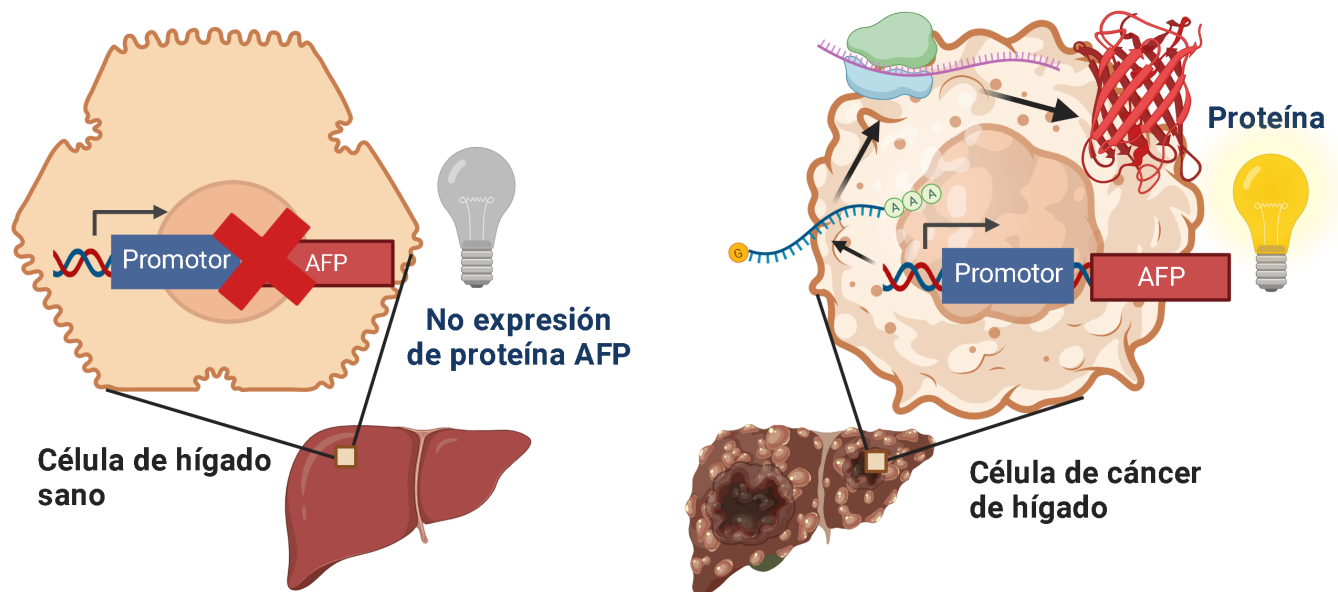


Figura 2. **Regulación de la expresión genética mediante un promotor tumor-específico.** Ejemplo de regulación por el promotor AFP que funciona como interruptor; en células del hígado sano se encuentra apagado, pero en células cancerosas del hígado está prendido, por lo tanto, se produce el ARN mensajero y luego la proteína AFP. Creada con BioRender.com.

otros que están presentes en múltiples tipos de cánceres, como hTERT (pulmón, hígado, gastrointestinal), Survivin (vejiga, gastrointestinal), HER-2 (próstata, mama, pancreático), CEA (colorectal, gastrointestinal, de mama), entre otros [7]. La elección del promotor para la terapia génica debe considerar no solo su especificidad de expresión, sino también su eficacia para dirigir la transcripción de genes terapéuticos al tipo celular deseado.

Para citar solo algunos ejemplos de la terapia génica que utiliza promotores tumor-específicos, se ha hecho un uso extensivo de genes "suicidas" como el HSV1-tk (Gen que da lugar a una enzima del virus del herpes simple tipo 1), que se ha usado para tratar distintos tipos de cánceres, pero empleando un promotor específico para cada uno de ellos. Esto es, se ha utilizado al promotor AFP para dirigir este gen suicida únicamente a células de HCC, el promotor MUC1 para células de cáncer de mama o el hTERT para dirigirlo a células de cáncer colorectal [1].

Algunos grupos de investigación se han

dedicado a modificar promotores tumor-específicos naturales para fortalecer su actividad y/o hacerlos más seguros. Se utilizan combinaciones de promotores tumor-específicos con secuencias regulatorias como cajas TATA, con el propósito de crear un promotor capaz de impulsar fuertemente la transcripción, pero dirigida. Esto asegura que la terapia solo se active si el vector genético entra en una célula que produzca algún factor específico que encienda el interruptor [8].

Aplicaciones potenciales de los promotores específicos

En los últimos años, los avances en la genómica y la tecnología del ADN han permitido identificar y caracterizar un gran número de promotores específicos en diversos organismos. Los estudios de secuenciación masiva y las técnicas de edición genética han revolucionado nuestra capacidad para explorar y también para manipular estas secuencias. Existen varias investigaciones donde estudian y usan este tipo de reguladores de la expresión génica para crear formas de dirigir los genes tera-

péuticos a un tipo particular de tejido, principalmente para el tratamiento de distintos tipos de cánceres, pues permite una mayor precisión y reduce los efectos secundarios que en otros tipos de tratamiento están presentes.

Existen diferentes estrategias para el tratamiento de enfermedades por terapia génica y el uso de promotores-tumor específicos. Por ejemplo, se pueden usar proteínas que ayudan a disminuir las características cancerosas de las células (supresoras de tumores). Además, pueden usarse ARNs reguladores de la expresión, que son productos de la transcripción que no se traducen en proteínas. Entre los diferentes tipos de ARNs reguladores, los más abundantes en los mamíferos son los *microARNs* (miRNAs).

El miRNA-33 (miR-33) participa en la regulación del metabolismo de lípidos e inhibe a unas proteínas (ABCA1 y ABCG1) encargadas de formar lipoproteínas de alta densidad (HDL), conocidas como “colesterol bueno”, es por esto que el miR-33 es un blanco importante para el tratamiento de la *hipercolesterolemia* y la *aterosclerosis*, por lo que en un grupo de investigación de la ENCB-IPN se diseñó, construyó y evaluó un vector de expresión que expresa una *esponja anti-miR-33*, regida por el promotor tejido-específico PEPCK, activo exclusivamente en el hígado. El uso de este vector aumenta los niveles de ARNm de los genes ABCA1 y ABCG1, lo que a su vez aumentaría los niveles de las HDL, con la finalidad de disminuir el riesgo de desarrollar aterosclerosis, pero sin que

Terapia génica de la aterosclerosis

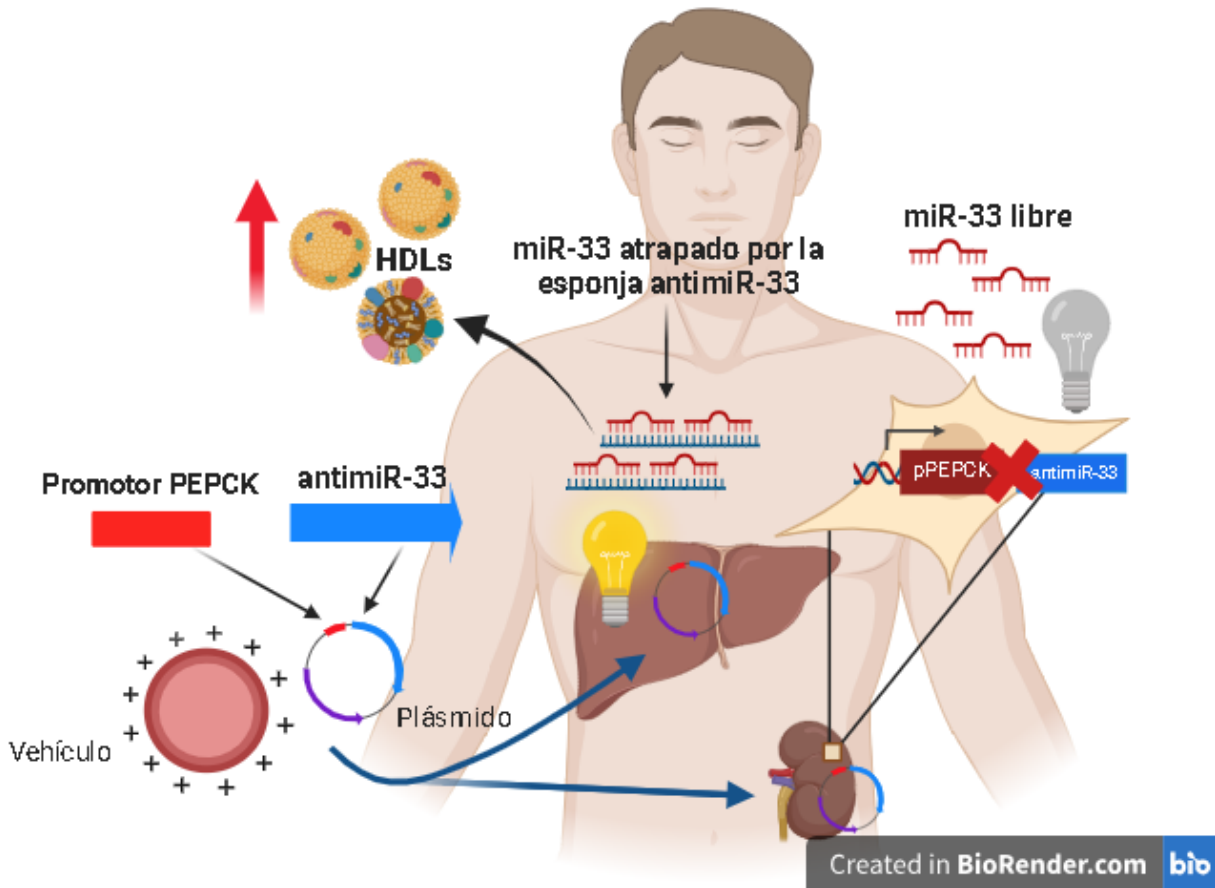


Figura 3. **Ejemplo de una terapia génica dirigida mediante un promotor tejido-específico.** Ejemplo de una estrategia de tratamiento mediante un ADN plasmídico con el gen terapéutico regulado por el promotor PEPCK (interruptor). El gen terapéutico (esponja anti-miR-33) se expresa únicamente en células del hígado porque ahí está prendido (activo) el promotor, por lo tanto, se produce el ARNm (la esponja anti-miR-33), que incrementará la producción de HDL, para el tratamiento de la hipercolesterolemia y aterosclerosis. En otros tipos de células dicho promotor se encuentra apagado, por lo tanto, no habrá producción del gen terapéutico y no causará ningún efecto en otros órganos. Creada con BioRender.com.

se presenten efectos adversos por dicha terapia (Figura 3) [5].

Esta información invaluable nos acerca cada vez más a descifrar las causas y a desarrollar estrategias cada vez más dirigidas que nos permitan tratar enfermedades de importancia mundial, pero sin el problema de los efectos adversos, pues el uso de promotores específicos proporciona un método más seguro y efectivo para administrar terapias génicas, minimizando el daño a los tejidos sanos o los que no son de interés para el tratamiento. A medida que la investigación avanza, el uso de estos interruptores moleculares en la terapia génica ofrece un horizonte prometedor para el desarrollo de tratamientos más precisos, eficientes, seguros y personalizados para una amplia gama de enfermedades. **iBIO**

Agradecimientos

Mariela Montaña-Samaniego agradece al Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías (CONAHCYT) por la beca Posdoctoral otorgada.

Glosario

Aterosclerosis: Formación de placas de colesterol en las arterias.

Esonja: Secuencia de ARN que atrapa al miR-33 por complementariedad de bases.

Gen: Secuencia de ADN que dará lugar a una proteína específica.

Genes suicidas: Denominados así debido a que la expresión de estos genes induce la muerte celular.

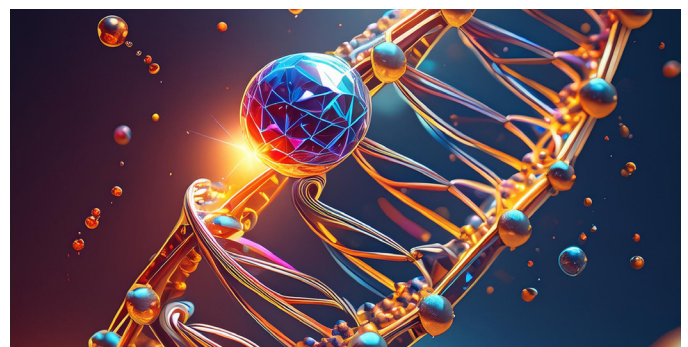
Gluconeogénesis: Proceso metabólico que permite la síntesis de glucosa en periodos de ayuno prolongado o ejercicio intenso.

Hipercolesterolemia: Aumento de colesterol en sangre.

microARNs: Pequeñas secuencias ARN que inhiben la traducción del ARNm a proteína.

Referencias

- [1] Montaña-Samaniego, M., Bravo-Estupiñan, D.M., Méndez-Guerrero, O., Alarcón-Hernández, E. e Ibáñez-Hernández, M. (2020). Strategies for Targeting Gene Therapy in Cancer Cells With Tumor-Specific Promoters. *Front. Oncol.*, 10, 605380. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.605380>
- [2] Anguela, X. M. y High, K. A. (2019). Entering the Modern Era of Gene Therapy. *Annu. Rev. Med.*, 70, 273-88. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-012017-043332>
- [3] Patil, S., Gao, Y. G., Lin, X., Li, Y., Dang, K., Tian, Y., et al. (2019). The development of functional non-viral vectors for gene delivery. *Int J Mol Sci*, 20 (21), 1-23. <https://doi.org/10.3390/ijms20215491>
- [4] Igarashi, P. (2017). Regulación de la expresión génica. En Boron, W. F. y Boulpaep, E. L. (Eds.) *Fisiología médica* (3 ed., Vol. 1, pp. 73-101). Elsevier.
- [5] Montaña-Samaniego, M.; Sánchez-Cedillo, J.; Lucas-González, A.; Bravo-Estupiñan, D.M.; Alarcón-Hernández, E.; Rivera-Gutiérrez, S.; Balderas-López, J.A.; Ibáñez-Hernández, M. (2023). Targeted Expression to Liver of an anti-miR-33 Sponge as a Gene Therapy Strategy against Hypercholesterolemia: In Vitro Study. *Curr. Issues Mol. Biol.* 45(9), 7043-7057. <https://doi.org/10.3390/cimb45090445>
- [6] Kang, J.H., Toita, R. y Murata, M. (2016). Liver cell-targeted delivery of therapeutic molecules. *Crit Rev Biotechnol.* 36(1), 132-43. <https://doi.org/10.3109/07388551.2014.930017>
- [7] Chen, C., Yue, D., Le, L., Wang, H., Liu, J., Zhou, Y., Liu, S., Ding, T., Guo, M., y Xu, L. (2018). Promoter-Operating Targeted Expression of Gene therapy in Cancer: Current stage and prospect. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 11, 508-514. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2018.04.003>
- [8] Mogno, I., Vallania, F., Mitra, R. D., & Cohen, B. A. (2010). TATA is a modular component of synthetic promoters. *Genome research*, 20(10), 1391-1397. <https://doi.org/10.1101/gr.106732.110>



Hot Science



Zosurabalpina: un potencial antibiótico contra una súper bacteria

Zosurabalin: a potential super antibiotic against a super bacteria

Andrea Monserrat Negrete Paz^{1*}

Gerardo Vázquez Marrufo²

Ma. Soledad Vázquez Garcidueñas¹

Resumen

La utilización de los antibióticos a partir del descubrimiento de la penicilina ha sido uno de los avances médicos más importantes de la humanidad. Sin embargo, las bacterias han desarrollado estrategias para evadirlos, convirtiéndose en “súper bacterias”. Entre ellas se encuentra *Acinetobacter baumannii*, un microorganismo oportunista considerado de prioridad crítica para la salud pública. Recientemente, un grupo de científicos han desarrollado un nuevo antibiótico para combatirla, la zosurabalpina. ¿Qué se sabe del potencial y novedoso súper antibiótico? Averigüémoslo juntos.

Palabras clave: *Acinetobacter baumannii*, zosurabalin, antibiótico.

Summary

The use of antibiotics since the discovery of penicillin has been one of the most important medical advances in humanity. However, bacteria have developed strategies to evade them, becoming “super bacteria” resistant to them. Among them is *Acinetobacter baumannii*, an opportunistic microorganism considered of critical priority for public health. From a pessimistic point of view, we are losing the battle against super bacteria like *A. baumannii*; however, recently, a group of scientists has developed a new antibiotic to combat it, zosurabalin. What is known about the potential and novel super antibiotic? Let’s find out together.

Keywords: *Acinetobacter baumannii*, zosurabalin, antibiotic.

¹División de Estudios de Posgrado, Facultad de Ciencias Médicas y Biológicas “Dr. Ignacio Chávez”, Laboratorio de Genética Molecular Microbiana, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Michoacán, México.

²Centro Multidisciplinario de Estudios en Biotecnología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Laboratorio de Conservación y Biotecnología Microbiana, Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo, Michoacán, México.

*Autor para la correspondencia:
andrea.negrete@umich.mx

Los antibióticos, son moléculas orgánicas naturales o sintéticas capaces de matar a una bacteria, o bien imposibilitar o retardar su crecimiento [1]. Éstos suelen ser considerados como uno de los avances terapéuticos más destacados en la historia de la medicina y son utilizados para el tratamiento de diversas enfermedades, desde la faringitis bacteriana, hasta afecciones tan serias como la meningitis. En general, la mayoría de las especies bacterianas coexisten de manera pacífica con nosotros, pero algunas de ellas buscan sobrevivir a expensas del ser humano. La capacidad natural de nuestro cuerpo para resistir la infección bacteriana se basa en las herramientas celulares y moleculares para combatirlas con las que cuenta nuestro sistema inmune, como los leucocitos y los anticuerpos. Sin embargo, desde mediados del siglo pasado contamos con aliados químicos, tanto naturales como sintéticos, que contribuyen a eliminar a las bacterias sin dañar los tejidos del cuerpo humano. Estos compañeros de batalla son conocidos como antibióticos [2]. Aunque han estado a nuestra disposición desde tiempos

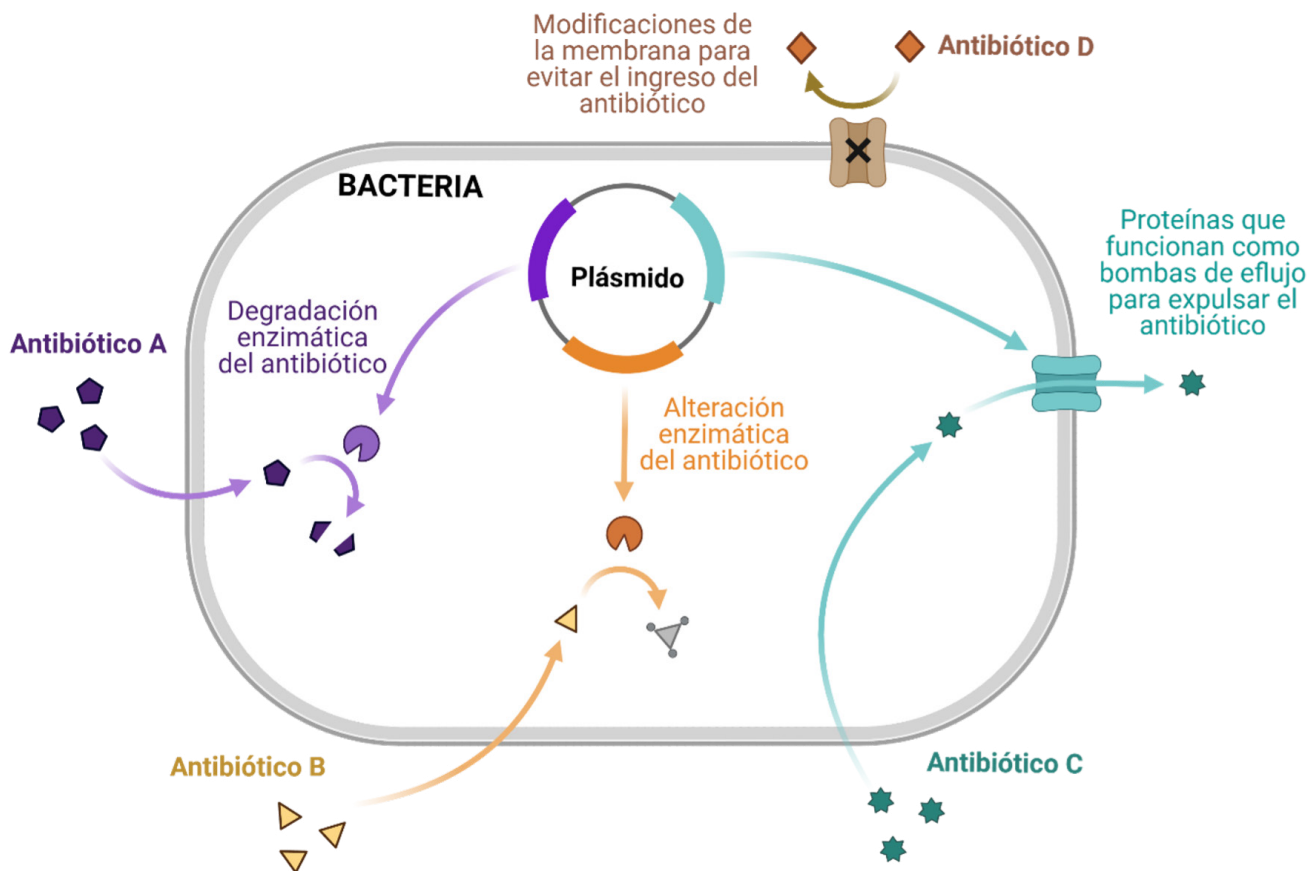


Figura 1. Principales mecanismos de resistencia a los antibióticos empleados por las bacterias. Se incluye la degradación del antibiótico con enzimas bacterianas, los cambios en la permeabilidad de la membrana para impedir que el antibiótico entre a la célula, la modificación del antibiótico para impedir que esté activo y la expulsión del antibiótico mediante proteínas de membrana (bombas de eflujo). No se muestra la modificación del “blanco” del antibiótico, como otro mecanismo de resistencia adicional. Varios de los genes que responsables de estos mecanismos se encuentran en plásmidos y no en el cromosoma bacteriano, omitido de la figura. Imagen creada con Biorender.com.

remotos, mediante el uso de remedios tradicionales basados en plantas y otros organismos, las bacterias han desarrollado mecanismos de defensa contra estos compuestos, como la expulsión del antibiótico al exterior de la célula mediante proteínas de membrana que funcionan como “bombas” de eflujo, la destrucción o alteración del antibiótico mediante enzimas, y la modificación del sitio de unión del antibiótico [3]. Un mecanismo relevante en el descubrimiento que aquí se describe, es la modificación de la membrana bacteriana para evitar el ingreso del antibiótico. Todos éstos mecanismos le permiten a las bacterias sobrevivir a la presencia de un antibiótico, una vez que han sido administrados a un paciente enfermo (Ver Figura 1). Es común que la capacidad para producir las enzimas o bombas de eflujo esté determinada en una molécula de ADN extra-cromosomal denominada plásmido, que puede ser transferida a otras bacterias.

El camino recorrido

El siglo XX marcó el inicio de la era de los antibióticos. La idea surgió cuando el médico alemán Paul Ehrlich notó que la anilina, un tinte azul, coloreaba diferencialmente distintos tipos de células. Esto lo llevó a concebir la posibilidad de una sustancia química que, al ser administrada a una persona enferma, pudiera atacar a los microorganismos sin dañar los tejidos propios, algo así como una “bala mágica” [4]. Con base en este concepto, en el laboratorio de Ehrlich el investigador japonés Saha-chiro Hata identificó la Arsfenamina, el primer antibiótico sintético del tipo sulfonamida usado terapéuticamente en 1910 y al que posteriormente se le conoció como Salvarsan [2]. Este hecho y otros más, como el establecimiento de los postulados de Koch - que determinan las condiciones para que un organismo sea considerado la causa de una enfermedad - o el descubrimiento de la penicilina por Alexander



El uso inadecuado de los antibióticos ha generado resistencia en las bacterias patógenas

Fleming, se consideran pautas que dieron origen a la era de los antibióticos. Después de las primeras sulfonamidas sintéticas, el descubrimiento de la penicilina y su introducción en el tratamiento de infecciones bacterianas en 1941 marcó el descubrimiento de otros antibióticos provenientes de microorganismos aislados de muestras de suelo, como la estreptomina y la cefalosporina C [4]. Durante décadas se observó una producción continua de nuevas moléculas en respuesta a la creciente resistencia de las bacterias a los antibióticos empleados en la terapia contra infecciones bacterianas. Sin embargo, el ritmo de descubrimiento de nuevos antibióticos se ha ralentizado drásticamente en los últimos años, como consecuencia de esto, y aunado al uso indiscriminado e incorrecto de estas sustancias, han aparecido súper bacterias, microorganismos que presentan resistencia a prácticamente todos los antibióticos conocidos con los que se puede tratar una infección.

Bacterias gram negativas: un dolor de cabeza

Dentro de estas súper bacterias, las denominadas gram negativas, caracterizadas por presentar una pared celular y una membrana externa, presentan un desafío considerable para los antibióticos existentes, ya que la membrana celular que rodea la célula bloquea la entrada de la mayoría de los antibióticos. La naturaleza impenetrable de la membrana exter-



na se debe a la presencia abundante de un glicolípi-do (un carbohidrato unido a un lípido) conocido como lipopolisacárido [5]. Como se mencionó anteriormente, la permeabilidad de esta barrera tiene un gran impacto en la susceptibilidad a los antibióticos, que hasta la fecha están dirigidos principalmente a intervenir en procesos intracelulares. Los antibióticos hidrofílicos -que no pueden atravesar la membrana-, como la amoxi-

cilina, utilizan proteínas formadoras de poros para acceder al interior de la célula, mientras que los antibióticos hidrofóbicos como la eritromicina difunden a través de la membrana celular [3]. La existencia de bacterias que basan su resistencia a los antibióticos en modificaciones de la composición lipídica o proteica de la membrana externa muestran la relevancia de esta barrera en la sensibilidad a los antibióticos en bacterias gram negativas.

Acinetobacter baumannii es una bacteria gram negativa oportunista de importancia en el ambiente hospitalario, ya que causa enfermedad cuando nuestras defensas están disminuidas, siendo responsable de una amplia gama de cuadros clínicos que incluyen neumonía, meningitis, infecciones del tracto urinario, peritonitis e infecciones de piel y tejidos blandos. Con el paso del tiempo, este microorganismo ha adquirido resistencia a varios grupos de antibióticos utilizados para su tratamiento, como los carbapenémicos, una familia de antibióticos de amplio espectro [6]. A esta capacidad se le conoce como multifármaco resistencia, y es un importante problema de salud pública ya que tiene como consecuencias enfermedades prolongadas, discapacidad y muerte, además de ocasionar un aumento en el costo de la atención médica [6]. Es por esto que *A. baumannii* se encuentra clasificada como patógeno crítico de Prioridad 1 por la Organización Mundial de la Salud (OMS) y es considerada como una

amenaza de combate urgente por los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), razón por la cual se la ha dado la denominación de súper bacteria [7].

Zosurabalpina, ¿un súper antibiótico?

Aunque no se ha generado ninguna nueva clase de antibióticos con actividad contra *A. baumannii* en los últimos 50 años, un artículo reciente publicado en la revista *Nature* ha confirmado que la zosurabalpina puede ser útil

en el tratamiento contra las infecciones causadas por este microorganismo [8]. Para desarrollar el nuevo antibiótico, los investigadores recurrieron a una clase de moléculas llamadas péptidos macrocíclicos, los cuales están constituidos por cadenas de aminoácidos con una conformación espacial muy particular. Estudios anteriores sobre estos compuestos habían revelado una actividad antibiótica limitada [9], pero un análisis de más de 45,000 de ellos mediante detección fenotípica de célula com-

La zosurabalpina inhibe el transporte del lipopolisacárido de la membrana interna a la membrana externa de la célula bacteriana

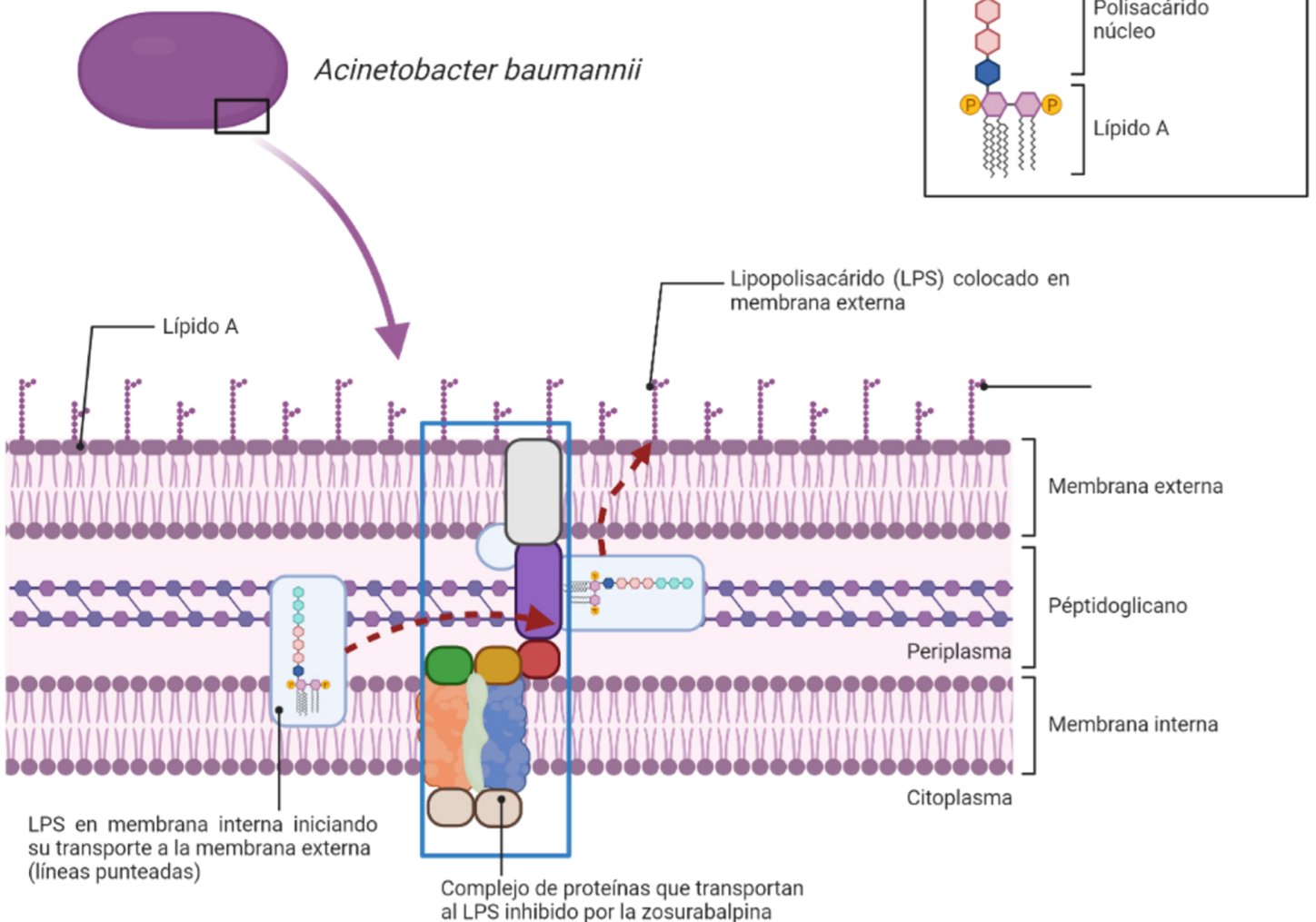


Figura 2. Mecanismo de acción de la zosurabalpina contra *Acinetobacter baumannii*. Se muestra un diagrama similar al publicado en el artículo original (referencia 8). El lipopolisacárido (LPS, recuadro negro) es un componente importante de la membrana externa de la bacteria. El LPS es transportado desde la membrana interna hasta la membrana externa (flechas rojas) por un complejo de proteínas especializadas en dicha función (recuadro azul). La zosurabalpina actúa inhibiendo a ese complejo de proteínas, impidiendo que el LPS llegue a la membrana externa. Imagen creada con Biorender.com.

pleta demostró que uno era capaz de tratar selectivamente las infecciones causadas por *A. baumannii*, la zosurabalpina. En la detección fenotípica, las moléculas a estudiar, se añaden a células humanas cultivadas en el laboratorio e infectadas con bacterias. Aquellas moléculas que matan o detienen el crecimiento de la bacteria, pero no afectan la supervivencia o el crecimiento de las células del cuerpo humano en cultivo, se podrían convertir en antibióticos. Al identificar a la zosurabalpina como un probable antibiótico contra *A. baumannii*, los investigadores realizaron modificaciones a la estructura del péptido original y probaron el fármaco resultante en modelos de ratones con neumonía, heridas en el muslo y sepsis. En este ensayo se observó la eliminación de la infección en los tres grupos de animales infectados, mejorando

la tasa de supervivencia en los que presentaban sepsis, la variante más letal de la infección. Un aspecto adicional interesante derivado de la investigación, es el hecho de que el mecanismo de acción de la zosurabalpina también es novedoso (Ver Figura 2), ya que inhibe el transporte del lipopolisacárido a través de la membrana celular externa, al actuar sobre las proteínas implicadas en su transporte [8]. El bloqueo del transporte de lipopolisacárido a la superficie de la bacteria, donde normalmente formarían su membrana externa, ocasiona que se acumule a niveles tóxicos dentro del microorganismo, provocando su muerte. La acumulación tóxica de intermediarios de la síntesis de lipopolisacárido ocurre cuando el transporte se inicia, pero no puede completarse, debido a la ausencia de las proteínas involucradas. Ahora bien, aunque



la pérdida del lipopolisacárido en *A. baumannii* proporciona un mecanismo para escapar de la susceptibilidad al fármaco, su ausencia disminuye significativamente la virulencia de la bacteria.

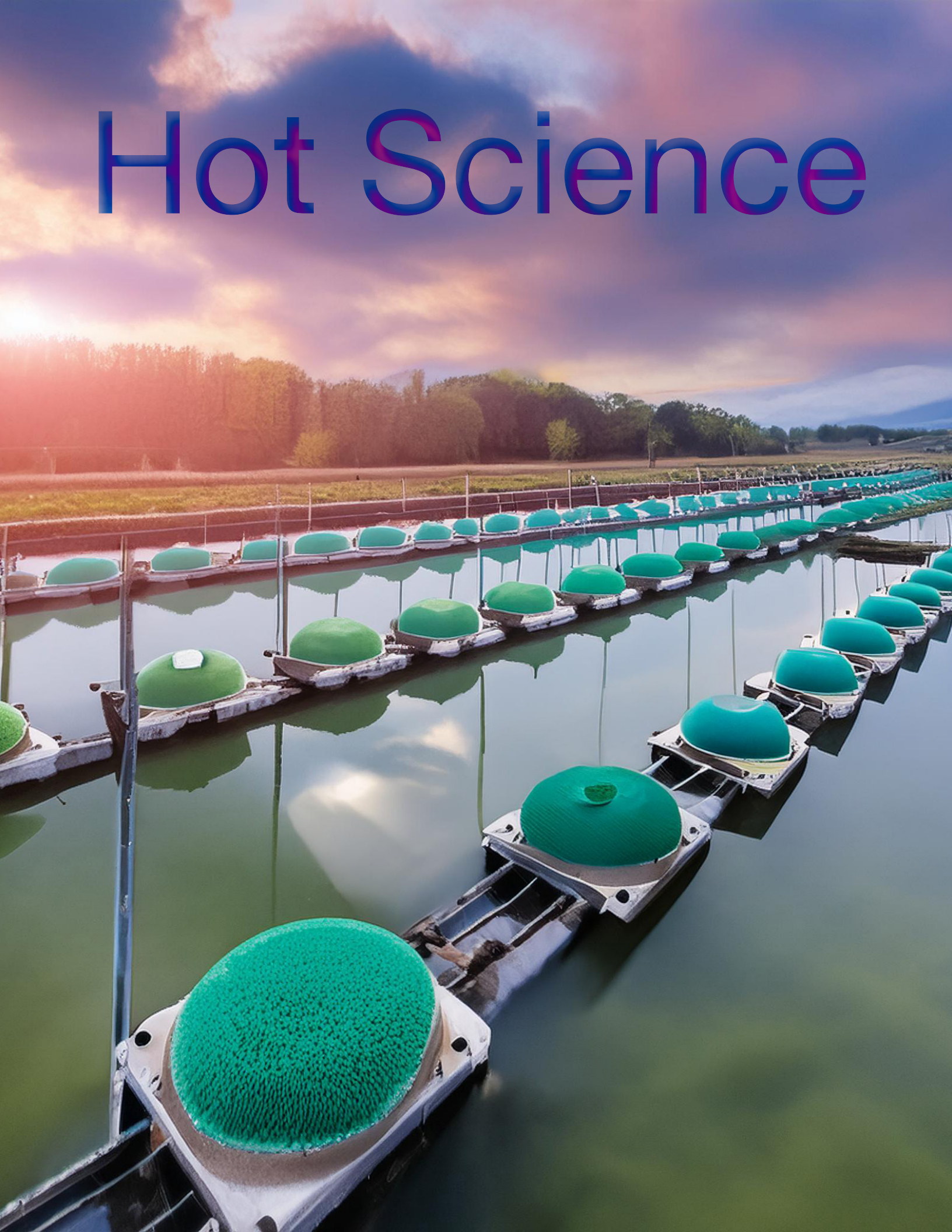
¿Cuándo se podrá utilizar la zosurabalpina en el tratamiento de infecciones por *A. baumannii*?

Para determinar la seguridad de los antibióticos de uso humano, se llevan a cabo los denominados estudios clínicos, que evalúan la eficacia y tolerabilidad de los fármacos en pacientes. Un medicamento en investigación como la zosurabalpina debe completar 4 fases clínicas. En la fase 1 se administra por primera vez el antibiótico a un ser humano, para determinar qué tan seguro es su uso, se obtiene información farmacocinética (cómo se comporta el antibiótico dentro de nuestro cuerpo) y se determinan los niveles de dosis segura. En la fase 2 se evalúa la eficacia y seguridad del medicamento con más pacientes que en el ensayo de fase 1, y generalmente se requieren dos grupos de pacientes, a uno de los dos grupos se les administra el antibiótico experimental, mientras que el otro grupo recibe un placebo (una sustancia sin actividad farmacológica) con el objetivo de comparar los resultados. En la fase 3 se compara la eficacia terapéutica del antibiótico con un tratamiento de referencia, es decir con un medicamento que ya se utilice para combatir la infección. Una vez que el antibiótico experimental completó estas 3 fases, es aprobado por la autoridad correspondiente y comienza la fase 4, en la que se busca ampliar el conocimiento sobre el fármaco en el “mundo real” [10]. Actualmente, la zosurabalpina se encuentra bajo estudio clínico fase 1 es decir, se está averiguando si este nuevo tratamiento es seguro y qué efectos secundarios puede ocasionar en el paciente. Y aunque todavía tiene algunas pruebas que superar, el descubrimiento de la zosurabalpina es un buen punto de partida para el inicio del estudio de esta nueva clase de antibióticos, que pueden ser un gran aliado en nuestra batalla contra las súper bacterias. **iBIO**

Referencias

- [1] Bentley, R., & Bennett, J. W. (2003). What is an antibiotic? Revisited. *Advances in Applied Microbiology*, 52, 303-332. [https://doi.org/10.1016/S0065-2164\(03\)01012-8](https://doi.org/10.1016/S0065-2164(03)01012-8)
- [2] Zaffiri, L., Gardner, J., Toledo-Pereyra, L. H. (2012). History of antibiotics. From salvarsan to cephalosporins. *Journal of Investigative Surgery*, 25(2), 67-77. <https://doi.org/10.3109/08941939.2012.664099>
- [3] Calvo, J., & Martinez-Martinez, L. (2009). Antimicrobial mechanisms of action. *Enfermedades infecciosas y microbiología clínica*, 27(1), 44-52. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2008.11.001>
- [4] Aminov, R. I. (2010). A brief history of the antibiotic era: lessons learned and challenges for the future. *Frontiers in Microbiology*, 1, 134. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2010.00134>
- [5] Oliveira, J., & Reygaert, W. C. (2023). Gram-Negative Bacteria. In *StatPearls*. StatPearls Publishing. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538213/>
- [6] Nguyen, M., Joshi, S. G. (2021). Carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii*, and their importance in hospital-acquired infections: a scientific review. *Journal of Applied Microbiology*, 131(6), 2715-2738. <https://doi.org/10.1111/jam.15130>
- [7] Havenga, B., Ndlovu, T., Clements, T., Reyneke, B., Waso, M., & Khan, W. (2019). Exploring the antimicrobial resistance profiles of WHO critical priority list bacterial strains. *BMC Microbiology*, 19, 1-16. <https://doi.org/10.1186/s12866-019-1687-0>
- [8] Pahil, K. S., Gilman, M. S. A., Baidin, V., Clairfeuille, T., Mattei, P., Bieniossek, C., Dey, F., Kahne, D. (2024). A new antibiotic traps lipopolysaccharide in its intermembrane transporter. *Nature*, 1-6. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06799-7>
- [9] Zampaloni, C., Mattei, P., Bleicher, K., Winther, L., Thäte, C., Bucher, C., Adam, J. M., Alanine, A., Amrein, K. E., Baidin, V., Bieniossek, C., Bissantz, C., Boess, F., Cantrill, C., Clairfeuille, T., Dey, F., Di Giorgio, P., du Castel, P., Dylus, D., Dzygiel, P., Bradley, K. A. (2024). A novel antibiotic class targeting the lipopolysaccharide transporter. *Nature*, 625(7995), 566-571. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06873-0>
- [10] Lipsky, M. S., & Sharp, L. K. (2001). From idea to market: the drug approval process. *The Journal of the American Board of Family Practice*, 14(5), 362-367. PMID: 11572541

Hot Science



Maravillas ocultas: El poder transformador de los microorganismos en los humedales construidos

Wonders unveiled: The transformative power of microorganisms in constructed wetlands

Resumen

Los Humedales Construidos (HC) son tecnologías avanzadas para tratar agua residual, se basan en procesos naturales. Funcionan gracias a la colaboración sinérgica de diversos elementos como: plantas, medio filtrante, y microorganismos, estos últimos, siendo cruciales para degradar los contaminantes del agua. Aunque son fundamentales, todavía hay poca comprensión sobre aspectos como su diversidad, reproducción y el papel de desempeñan en los HC. Este artículo busca llenar ese vacío, ofreciendo una visión detallada que enriquezca la comprensión de estos aspectos y ayude en el diseño y gestión del tratamiento de aguas residuales.

Palabras clave: Microorganismos, degradación de contaminantes, humedales construidos.

Summary

Constructed wetlands are advanced technologies for treating wastewater, relying on natural processes. They operate through the synergistic collaboration of various elements such as plants, filter media, the contaminants present in wastewater, and microorganisms, the latter being crucial for degrading water pollutants. Although vital, the diversity, proliferation, and effectiveness of microorganisms in these systems are still poorly understood. This article seeks to fill that gap by offering a detailed insight that enriches the understanding of their role in constructed wetlands and assists in the design and management of wastewater treatment.

Keywords: Microorganisms, pollutant degradation, constructed wetlands.

Georgina Martínez-Reséndiz*

Denisse Astrid Hernández-Castelán

Luis Carlos Sandoval Herazo

Laboratorio De Humedales y Sustentabilidad Ambiental, División de Estudios de Posgrado e Investigación, Tecnológico Nacional de México/Instituto Tecnológico Superior de Misantla, Veracruz, México.

*Autor para la correspondencia:
georgina.martinez.tecm@gmail.com

Los países en desarrollo buscan alternativas económicamente viables para el tratamiento de aguas residuales y que garanticen altos niveles de eficiencia. Entre las tecnologías disponibles, los Humedales Construidos (HC) destacan como una opción prometedora. Estos sistemas imitan los procesos naturales de los humedales, utilizando plantas y microorganismos para purificar el agua. Además de ser efectivos en la eliminación de contaminantes, son de fácil instalación, poco mantenimiento a largo plazo, bajo consumo energético y bajo impacto ambiental, por tal, representan una solución sustentable para el tratamiento de aguas residuales, principalmente en comunidades en desarrollo. Los HC han despertado el interés en todo el mundo. Sin embargo, aún existe incertidumbre sobre lo que sucede en el interior de estos ecosistemas, las reacciones internas y los responsables de eliminar los contaminantes. Destacados autores han descubierto que los microorganismos son los principales agentes, por lo que estudiar sus funciones y la forma en que transforman los contaminantes, resulta de suma importancia.

¿Cuál es el papel de los microorganismos en un HC?

Los microorganismos desempeñan un papel esencial ya que son los responsables principales de procesos de degradación y transformación de los contaminantes presentes en el agua residual. Estos organismos (bacterias, hongos, algas, etc.), realizan diversas funciones biológicas que son críticas para la eficacia del tratamiento.

Descomposición de materia orgánica:

La materia orgánica proveniente de fuentes biológicas como plantas y animales, o de fuentes sintéticas como derivados del petróleo, se considera contaminante cuando se encuentra en altas concentraciones por sus efectos adversos en la salud y el medio ambiente. Los microorganismos descomponen la materia orgánica del agua residual, convirtiéndola en compuestos simples y menos perjudiciales, lo que es fundamental para la eliminación de contaminantes orgánicos nitrogenados originados por estiércoles y compostas o sintéticos como la urea, sulfato de amonio, nitrato de amonio (derivados de pesticidas, herbicidas y otros productos químicos).

Ciclo del nitrógeno: Es un proceso natural donde el nitrógeno del agua residual es transformado y reciclado por los microorganismos mediante diferentes etapas, contribuyendo a la purificación del agua y a mantener equilibrio en el ecosistema, ya que convierten parte del nitrógeno en nutrientes para plantas, y transforman otros tipos de nitrógeno en gas que regresa a la atmósfera. Algunas formas de nitrógeno presentes en el agua residual son amonio, nitratos, nitritos y nitrógeno gaseoso.

Eliminación de contaminantes específicos: Los microorganismos ayudan a descomponer compuestos orgánicos persistentes, pueden acumular metales pesados en sus tejidos, precipitarlos o facilitar su adsorción mediante procesos biológicos; compiten con patógenos como virus y bacterias para disminuir su presencia y tienen la capacidad de metabolizar una amplia variedad de compuestos químicos,

convirtiéndolos en formas menos tóxicas o inactivas.

Fijación de carbono: Este proceso es la conversión de dióxido de carbono en compuestos orgánicos. Al realizar procesos metabólicos, los microorganismos pueden absorber y fijar carbono orgánico, ayudando en la purificación del agua y la captura de carbono atmosférico.

¿Cuáles son los microorganismos que están presentes en los HC?

Bacterias: Son los más abundantes y diversos en los HC. Los principales filos involucrados incluyen *Proteobacteria*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* y *Firmicutes*. Desempeñan funciones sumamente importantes como catalizar reacciones químicas (acelerar y facilitar las reacciones químicas), participar en la degradación de materia orgánica, biosorción, mineralizar nutrientes como nitrógeno y fósforo, promover el crecimiento de plantas, etc [1].

Hongos: Participan en la descomposición de materia orgánica y en la formación de redes de hifas que ayudan a estabilizar el sustrato del HC, es decir el medio en el que se desarrollan las plantas. Algunos hongos micorrízicos también pueden formar simbiosis con las raíces de las plantas, facilitando la absorción de nutrientes. Se ha demostrado que la actividad fúngica eleva la tasa de eliminación de contaminantes como materia orgánica, nitrógeno y fósforo.

Algas: Las algas fotosintéticas pueden encontrarse en la superficie del agua contribuyendo a la producción de oxígeno y a la captura de nutrientes, como fósforo, mediante la absorción. El género *Chlorella* ha sido empleada en el tratamiento de aguas residuales con antibióticos, obteniendo excelentes resultados [3].

Protozoos: Su actividad contribuye a la mineralización de nutrientes y a la circulación de energía en el ecosistema. Estudios han revelado que los protozoos más dominantes en el tratamiento de aguas residuales, pertenecen al grupo *Ciliophora*.

Arqueas: Las arqueas también pueden desempeñar roles importantes en la descomposición de materia orgánica y en ciclos biogeoquímicos, como son las arqueas oxidantes de amoníaco implicadas en la eliminación de nitrógeno.

Adaptación y sensibilidad ambiental de los microorganismos en HC

La comunidad bacteriana en HC incluye microorganismos autóctonos (nativos) y alóctonos (foráneos). Los autóctonos muestran adaptaciones específicas y una actividad metabólica significativa en este entorno. Además, colaboran con plantas, sustratos y otras comunidades microbianas para gestionar contaminantes eficazmente. Sin embargo, su capacidad de movimiento y procesos en los que ciertos contaminantes se agrupan o se adhieren a ellos, son influenciados por factores ambientales, como

condiciones aeróbicas y anaeróbicas, solubilidad de ciertos contaminantes, niveles de fósforo, nitrógeno, pH y temperatura.

Los microorganismos alóctonos pueden ser seleccionados y añadidos a los humedales construidos para mejorar la degradación de contaminantes orgánicos. Estos organismos son capaces de descomponer compuestos complejos que las comunidades microbianas nativas en algunas ocasiones no pueden procesar de manera efectiva.

No todos los microorganismos en HC son benéficos

Las aguas residuales albergan diversos microorganismos patógenos que pueden causar enfermedades como diarrea, fiebre tifoidea, disentería, cólera, hepatitis, entre otras [4]. Las ventajas de los HC sobre otras tecnologías, en

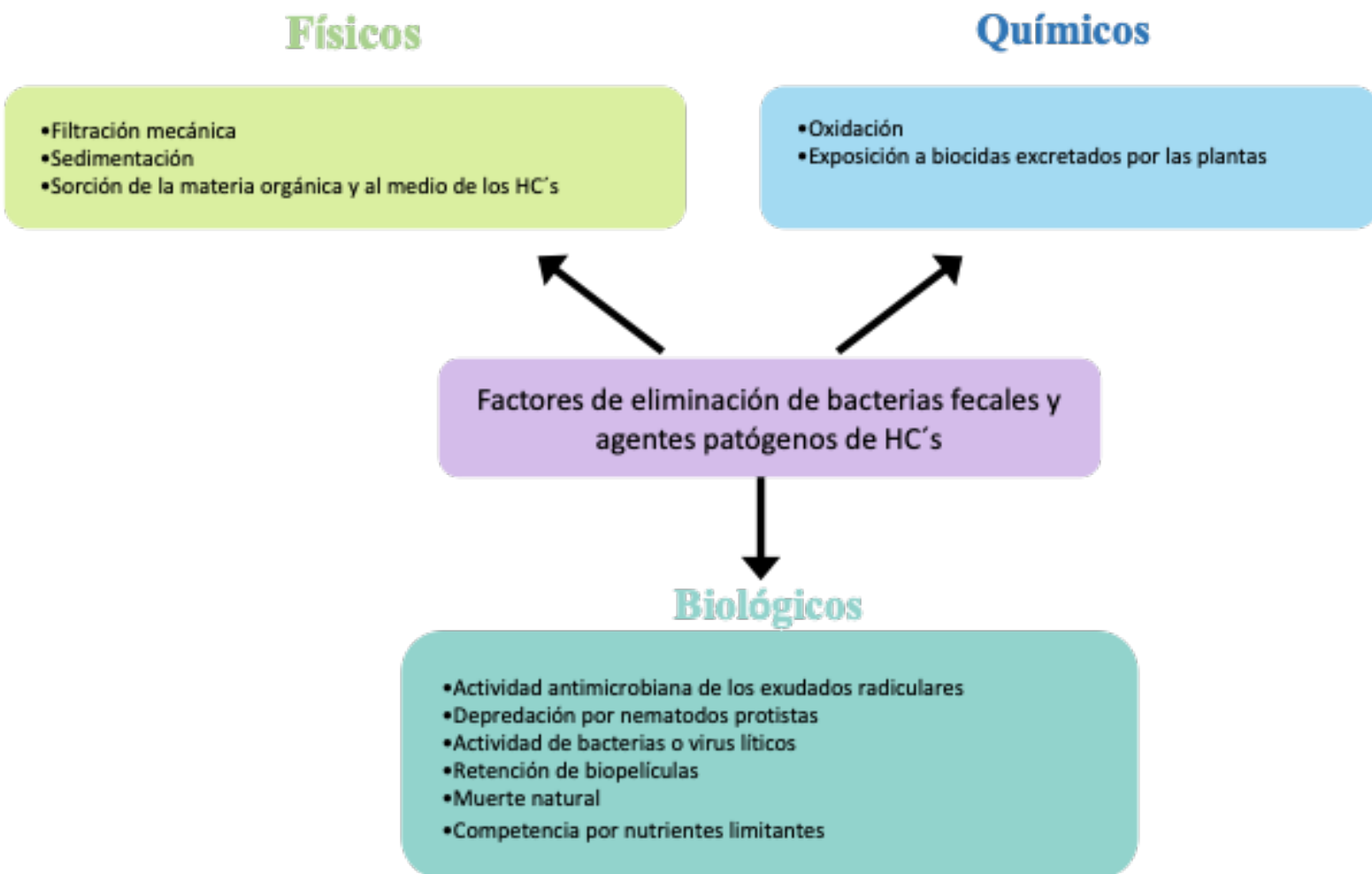


Figura 1. Factores de eliminación de bacterias fecales y patógenos en HC.

Tabla 1. Relación entre mecanismos de remoción y parámetros de diseño en los HC.

| Mecanismo de remoción | Parámetros de diseño |
|---------------------------|---|
| Sedimentación | Tipo de medio filtrante, configuración |
| Muerte natural | Tiempo de retención hidráulica |
| Temperatura | Ubicación, presencia de plantas, actividad microbiana |
| Oxidación | Presencia en la planta, configuración |
| Depredación | Ecología y actividad microbiana |
| Adhesión a la biopelícula | Ecología y actividad microbiana |
| Filtración mecánica | Tipo de medio filtrante, configuración |
| Exposición a biocidas | Tipo de planta |
| Radiación UV | Configuración |

países en desarrollo, incluyen su eficacia demostrada para eliminar e inactivar patógenos en aguas residuales, con un porcentaje de eficacia superior al 99%. No obstante, esto puede variar según varios factores.

Algunos patógenos que pueden ser eliminados o reducidos en HC incluyen bacterias (como *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., y otros coliformes fecales), virus (como norovirus y rotavirus), protozoos, (como *Giardia lamblia* y *Cryptosporidium* spp.) y helmintos (como *Áscaris lumbricoides*). Esta eliminación sucede mediante factores físicos, químicos y biológicos, solos o combinados (Figura 1).

La eliminación más significativa de patógenos varía según el diseño de los HC, tiempo de retención hidráulica, características del agua residual, pH, clima, medio filtrante y vegetación. Ampliar la comprensión sobre la correlación de los mecanismos de eliminación de patógenos con los parámetros de diseño que pueden influirlos, posibilitará la mejora del diseño y el aumento del rendimiento en el tratamiento de aguas residuales en HC (Tabla 1).

Ubicación y principales procesos microbianos

La región activa de los HC se encuentra en la zona de las raíces o rizosfera donde ocurren procesos físicoquímicos y biológicos, generados por la interacción de plantas, microorganismos, medio y contaminantes [6] (Figura 2).

Los principales mecanismos de remoción de nutrientes de las aguas residuales en HC son procesos microbianos como la nitrificación y desnitrificación. La nitrificación es un proceso en el que el amonio en presencia de oxígeno, se convierte primero en nitrito por bacterias *Nitrosomonas*, *Nitrosococcus* y *Nitrosospira* quimiolitotróficas, y después en nitrato, por bacterias *Nitrospira* y *Nitrobacter* quimiolitotróficas facultativas. Por otro lado, la desnitrificación, que es el principal mecanismo de eliminación del nitrógeno total en HC, produce nitrógeno gaseoso, óxido nitroso u óxido nítrico por los grupos facultativos *Bacillus*, *Enterobacter*, *Micrococcus*, *Pseudomonas*, *Spirillum*. En años recientes, se ha descubierto un proceso microbiano interesante llamado oxidación anaeróbica de amonio (ANAMMOX), facilitado por el grupo planctomicetos, que implica la conversión del amonio en nitrógeno gaseoso, bajo condiciones anaeróbicas, utilizando nitrito como aceptor de electrones [7].

Bioactivación en HC para mejorar la capacidad de remoción

La bioaumentación consiste en adicionar consorcios bacterianos al sistema para incrementar la eliminación de contaminantes, lo que podría favorecer el tratamiento del agua residual, y llevar al desarrollo de sistemas más avanzados y eficientes, por ello, el desarrollo de más estudios que involucren estos procesos a escalas mayores, se vuelve esencial.

Referencias

- [1] Wang, J., Long, Y., Yu, G., Wang, G., Zhou, Z., Li, P., Zhang, Y., Yang, K., & Wang, S. (2022). A Review on Microorganisms in Constructed Wetlands for Typical Pollutant Removal: Species, Function, and Diversity. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.845725>
- [2] Fester, T. (2013). Arbuscular mycorrhizal fungi in a wetland constructed for benzene-, methyl tert-butyl ether- and ammonia-contaminated groundwater bioremediation. *Microbial Biotechnology*, 6(1), 80–84. <https://doi.org/10.1111/j.1751-7915.2012.00357.x>
- [3] Wang, Y., Chen, P., Yu, X., & Zhang, J. (2022). Algae-bacteria symbiotic constructed wetlands for antibiotic wastewater purification and biological response. *Frontiers in Microbiology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.1044009>
- [4] Alexandros, S. I., & Akratos, C. S. (2016). Removal of Pathogenic Bacteria in Constructed Wetlands: Mechanisms and Efficiency. In *Phytoremediation* (pp. 327–346). Springer International Publishing. https://doi.org/10.1007/978-3-319-41811-7_17
- [5] Shingare, R. P., Thawale, P. R., Raghunathan, K., Mishra, A., & Kumar, S. (2019). Constructed wetland for wastewater reuse: Role and efficiency in removing enteric pathogens. *Journal of Environmental Management*, 246, 444–461. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2019.05.157>
- [6] Stottmeister, U., Wießner, A., Kusch, P., Kappelmeier, U., Kästner, M., Bederski, O., Müller, R. A., & Moormann, H. (2003). Effects of plants and microorganisms in constructed wetlands for wastewater treatment. *Biotechnology Advances*, 22(1–2), 93–117. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2003.08.010>
- [7] Saeed, T., & Sun, G. (2012). A review on nitrogen and organics removal mechanisms in subsurface flow constructed wetlands: Dependency on environmental parameters, operating conditions and supporting media. *Journal of Environmental Management*, 112, 429–448. <https://doi.org/10.1016/j.jenvman.2012.08.011>

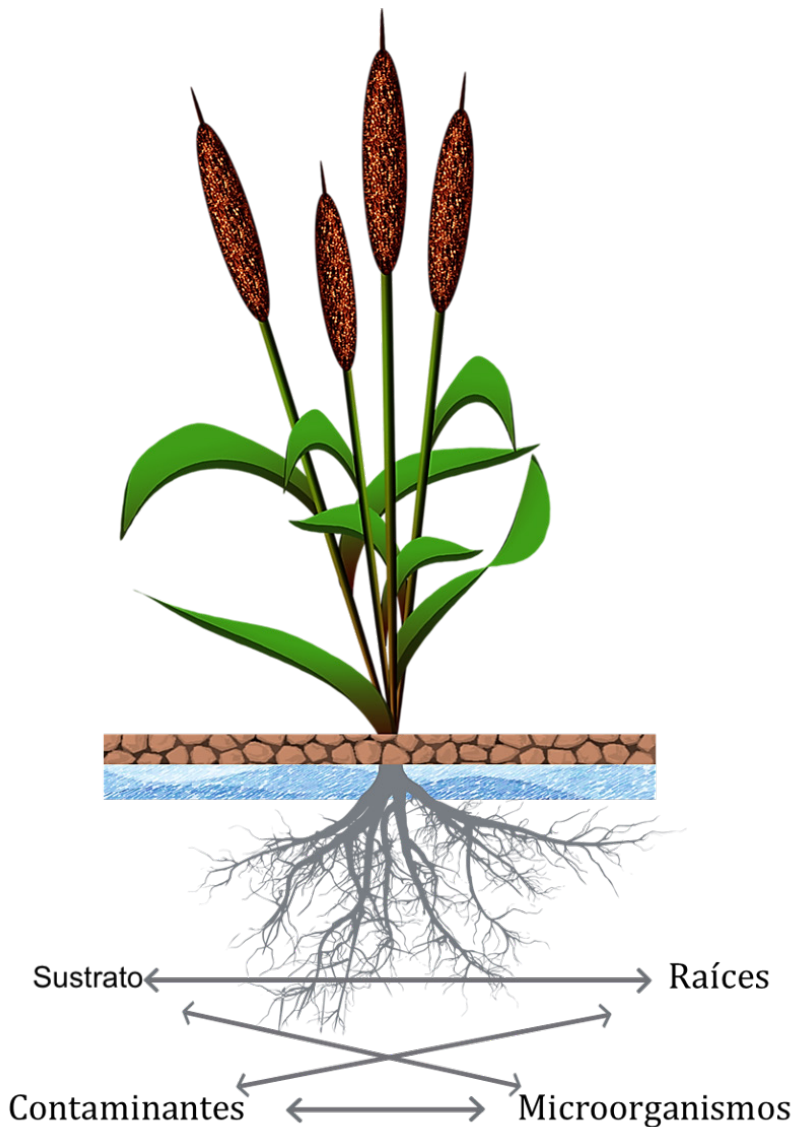


Figura 2. Interacciones en la zona radicular de las plantas en HC (Modificado de Stottmeister et al., 2003).

Conclusiones

La búsqueda de soluciones para el tratamiento de aguas residuales en áreas en desarrollo destaca la importancia de tecnologías eficientes y sostenibles. Los HC ofrecen una opción prometedora, aprovechando procesos naturales para purificar el agua, como la colaboración de microorganismos, ya que estos son los principales encargados de la descomposición y transformación de contaminantes presentes en el agua residual. Conocer ampliamente sus funciones y la correlación con otros factores que pueden influir en los procesos, puede mejorar significativamente la eficacia de los HC. Sin embargo, enfoques como la bioactivación, necesitan aún más investigación,



¿Cómo
funciona?

El fascinante mundo del ARN interferente

The fascinating world of RNA interference

Anahí Armas-Tizapantzi^{1*}
Alba Mónica Montiel-González²
Arturo Torres-Dosal¹

¹Departamento de Salud, El Colegio de la Frontera Sur, Unidad San Cristóbal, Chiapas, México.

²Centro de Investigación en Genética y Ambiente, Universidad Autónoma de Tlaxcala, Tlaxcala, México.

*Autor para la correspondencia:
anahi.armas@guest.ecosur.mx

Resumen

Exploraremos el papel del ARN interferente (ARNi) descubierto en 1990 al intentar modificar el color de las flores de petunia, revelando su capacidad para regular genes. Su acción sobre el ARN mensajero se demostró en nematodos y dicho descubrimiento le valió a Fire y Mello el Premio Nobel en 2006. La pérdida del ARNi hace a los organismos susceptibles a virus, pero algunos aprovechan esto como arma competitiva. Este fenómeno, observado en levaduras y parásitos, destaca la complejidad de la regulación génica y abre puertas a aplicaciones médicas y biotecnológicas.

Palabras clave: ARN, Terapia Génica, Biología Molecular.

Summary

We will explore the role of RNA interference (RNAi) discovered in 1990 when trying to modify the color of petunia flowers, revealing its ability to regulate genes. Its action on messenger RNA was demonstrated in nematodes and this discovery earned Fire and Mello the Nobel Prize in 2006. The loss of RNAi makes organisms susceptible to viruses, but some take advantage of this as a competitive weapon. This phenomenon, observed in yeast and parasites, highlights the complexity of gene regulation and opens doors to medical and biotechnological applications.

Keywords: RNA, Gene Therapy, Molecular Biology.

¿Existe algo que todos los seres vivos compartamos, sin importar el tipo o complejidad del organismo? La respuesta es sí, todos los seres vivos poseemos ácidos nucleicos como el ADN (ácido desoxirribonucleico) y el ARN (ácido ribonucleico). Estas moléculas, junto con las proteínas son esenciales para todo ser vivo. El ADN se encuentra en el núcleo de nuestras células y contiene toda la información genética que necesitamos para vivir. Es como nuestro manual de instrucciones, conformado por secuencias de nucleótidos que se dividen en genes. Al conjunto de todo el ADN y genes que posee una célula se denomina genoma. Cada gen contiene la información para producir distintos tipos de ARN los cuales determinan las características y funciones particulares de un organismo. Para la realización de diversas funciones como mantener la integridad del genoma, regular la activación de determinados genes y proteger el ADN de la infección por virus, se requiere de la acción de un tipo particular de ARN, el ARN interferente (ARNi) [1].

Un poco de historia

El mecanismo del ARNi fue observado por primera vez en 1990, cuando un grupo de investigadores intentaba obtener un color púrpura intenso en las flores de petunia. En su afán por conseguirlo introdujeron una copia extra del gen responsable de esta coloración en las flores. Sorprendentemente, en lugar de obtener flores de color púrpura intenso obtuvieron flores blancas, con parches blancos o pálidas. La explicación a este fenómeno se desconocía en ese momento, pero era un hecho que la copia extra del gen responsable del color había incluso inactivado al propio gen de la planta, causando efectos opuestos a los esperados. A este proceso le llamaron co-supresión [2].

Sin embargo, ellos no fueron los únicos en observar algo similar, otro grupo de investigadores en 1992, realizaron pruebas en el hongo *Neurospora crassa*, un hongo de color blanquecino que llega a crecer sobre el pan y conforme avanza su desarrollo adquiere un color naranja. En estas pruebas, los resultados fueron semejantes a los obtenidos antes, ya que la introducción de un gen extra para la biosíntesis de carotenoides (pigmentos responsables del color naranja en *N. crassa*), resultó en la represión de la actividad del gen objetivo, produciendo hongos albinos que iban desde el blanco, amarillo pálido, amarillo oscuro y naranja. Este experimento indicaba que los genes habían sido suprimidos en diferentes grados. Al analizar los niveles de proteína, se observó que el hongo mutante producía menos proteínas que el hongo sin manipular. A este proceso ellos le denominaron *represión* [3].

Pero el experimento crucial lo realizaron los biólogos Andrew Fire y Craig C. Mello en 1998 (Figura 1), al analizar a *Caenorhabditis elegans*, unos diminutos gusanos transparentes de apenas 1mm de longitud, mejor conocidos como nemátodos, que viven y se mueven entre los granos de tierra de manera ondulatoria y producen hasta mil huevos al día. En este experimento, introdujeron un ARN monocatenario y un ARN bicatenario para el gen

implicado en la contracción muscular. Como resultado, observaron que la presencia de ARN bicatenario era más eficiente para producir dicha represión. Algunos de los gusanos afectados presentaban una mayor curvatura en sus movimientos, mientras que los más afectados presentaron grandes espasmos, defectos estructurales, incluso pérdida de la movilidad. Así mismo, se demostró que el efecto se mantenía en la descendencia de los gusanos (Figura 2). De esa manera, demostraron que existe una molécula de ARN que suprime la actividad de genes específicos y la denominaron ARN interferente (ARNi) [4]. Por este trabajo, los autores recibieron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina en 2006.

Después de su descubrimiento, el mecanismo de acción del ARNi ha sido descrito casi en todos los organismos eucariotas y su estudio ha sido pieza clave para comprender su papel en la protección contra virus, su funcionamiento y sus posibles aplicaciones en la regulación de la actividad de los genes. El ARNi, es un tipo especial de ARN que permite el silenciamiento génico, lo que significa que puede interferir selectivamente en la actividad de genes específicos (Figura 2). Esta característica permite a los investigadores estudiar la función de genes específicos y su implicación en procesos fisiológicos y patológicos, brindando nuevas posibilidades terapéuticas, como molécula para el silenciamiento de genes de origen viral o aquellos implicados en enfermedades, así como en la investigación de estas [5]. Además, en el campo de la biotecnología, el silenciamiento génico se ha utilizado para la sobreproducción de antibióticos, control de plagas fúngicas en plantas y como herramienta en la investigación de la genómica funcional usando hongos como modelos de producción de compuestos de interés humano [6]. En este entorno, se emplean diversas técnicas que implican la introducción de moléculas de ARN bicatenario diseñadas a medida, las cuales activan la maquinaria de silenciamiento para degradar secuencias de ARNm de genes objetivo, interrumpiendo así su actividad.

¿Todos los seres vivos contamos con este mecanismo de silenciamiento?

Diversos estudios coinciden en que este mecanismo de ARNi estuvo presente en el último ancestro común de todos los seres vivos que existen en la actualidad. Aunque no ha permanecido intacto. Se han identificado múltiples modificaciones de las proteínas clave de dicha maquinaria en eucariotas, de las cuales algunas han permitido conservar el mecanismo funcional y otras han provocado la desaparición del mecanismo [7].

¿Qué pasa con los que lo han perdido?

Se ha observado que la pérdida del ARNi provoca que los organismos se vuelvan “susceptibles” a adquirir y heredar material genético de virus, el cual está compuesto únicamente de ARN, incluso, investigaciones recientes reportan la presencia de ARN de doble cadena de origen viral en varios hongos que carecen del

mecanismo de ARN interferente. No obstante, esta “susceptibilidad” de adquirir un virus, en ciertos casos, puede convertirse en una ventaja sobre sus competidores biológicos [8].

El caso del hongo *Saccharomyces cerevisiae* es uno de los más estudiados. En él, se identificó la existencia de 4 tipos de virus, mismos que producen toxinas denominadas “M”, las cuales matan a las células de otras levaduras que son sensibles a sus toxinas. Estos tipos de virus cuentan con distintas estrategias, una de ellas consiste en que la toxina entra en el núcleo de la célula y bloquea la construcción de ADN, causando la detención del ciclo celular e induciendo la muerte celular. Otra estrategia consiste en la unión de la toxina a la pared celular de las células, desencadenando una perturbación de la capacidad de auto-regulación de esta, lo que puede afectar su funcionamiento normal provocando cambios disfuncionales y daños irreversibles, incluyendo la muerte celular.

Las estrategias usadas por los otros dos tipos de virus son aún desconocidas [9]. De este modo, se conoce que los organismos que adquieren al virus denominado como “asesino”, lo usan como un mecanismo de competencia por la supervivencia contra los organismos de su entorno natural, el cual es considerado un constante campo de batalla, inhibiendo el crecimiento de competidores que son sensibles a la toxina. Existe la hipótesis de que estas circunstancias de competencia entre los organismos fueron las que provocaron la adaptación de las especies hacia la pérdida del ARNi [9].

Como segundo y último ejemplo tenemos al parásito *Leishmania major*, un protozoo flagelado causante de diversas afectaciones a la salud humana. La adquisición del virus asesino actúa modificando la respuesta del sistema inmune a la infección, promoviendo la dispersión del parásito y su persistencia, lo que conlleva a la diseminación de la enfermedad de Leishmaniasis. Es decir, los parásitos

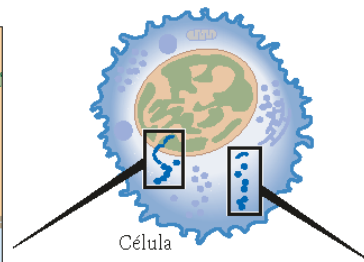
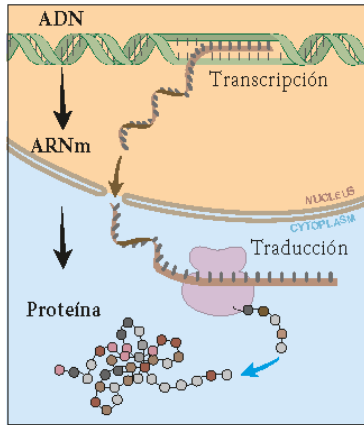


Figura 1. Craig C. Mello (izq) y Andrew Z. Fire, Nobel de Medicina 2006 (Foto: [Arne Dedert](#)).

ARN de interferencia

— silenciamiento génico mediante ARN bicatenario

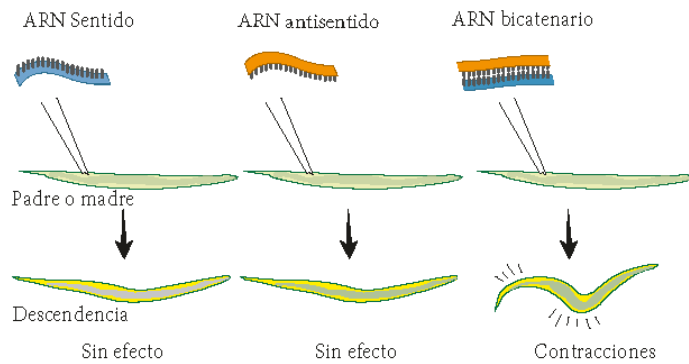
1. El Dogma central



Nuestro genoma opera enviando información desde el ADN bicatenario en el núcleo, a través de ARNm monocatenario, para guiar la síntesis de proteínas en el citoplasma.

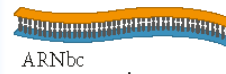
2. El experimento

Se inyecta ARN que contiene el código de una proteína muscular en el gusano *C. elegans*. El ARN monocatenario no tiene ningún efecto. Pero cuando se inyecta ARN de doble cadena, el gusano comienza a contraerse de manera similar a los gusanos que portan un gen defectuoso para la proteína muscular.



3. El Mecanismo de ARNi

El ARN de interferencia (ARNi) es un mecanismo biológico importante en la regulación de la expresión génica.



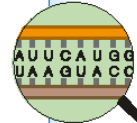
El ARN bicatenario (ARNbc) se une a la proteína Dicer...



... que escinde el ARNbc en fragmentos más pequeños.



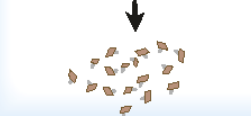
Una de las cadenas de ARN está cargada en un complejo RISC...



...y une el complejo a la cadena de ARNm mediante emparejamiento de bases.



El ARNm se escinde y destruye. No se puede sintetizar ninguna proteína.



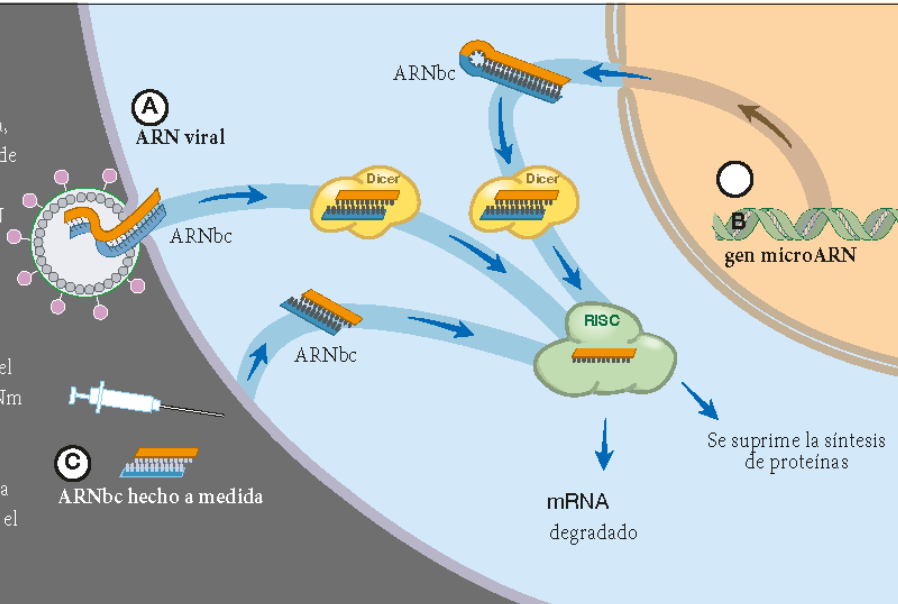
4. Varios procesos en la célula utilizan ARNi.

A. Cuando un virus de ARN infecta la célula, inyecta su genoma que consiste en ARN de doble cadena.

La interferencia de ARN destruye el ARN viral, impidiendo la formación de nuevos virus.

B. La síntesis de muchas proteínas está controlada por genes que codifican microARN. Después del procesamiento, el microARN impide la traducción del ARNm en proteína.

C. En el laboratorio de investigación, las moléculas de ARNbc se fabrican a medida para activar el complejo RISC y degradar el ARNm de un gen específico.



© The Nobel Committee for Physiology or Medicine Illustration: Annika Röhl

Figura 2. ARN de interferencia [4].

de Leishmania que albergan el virus con ARN de doble cadena, incrementan la severidad de la enfermedad. En este caso se denomina virus de ARN 1 (LRV1) y es un virus resistente al mecanismo de ARNi, es decir, aunque se restaure el mecanismo de silenciamiento el virus persiste, aunque a niveles reducidos. Sin embargo, estudios muy recientes, reportan que el restablecimiento del mecanismo de ARNi en estos parásitos puede contribuir, al menos a mitigar la respuesta inflamatoria [9] (Figura 3).

Aún hay mucho que estudiar respecto a las cuestiones de regulación génica en los organismos que perdieron este mecanismo de interferencia, con miras a utilizar el silenciamiento de genes de interés o bien de reestablecer el mecanismo para hacer susceptibles a organismos patógenos que afectan animales, plantas, incluso al humano, por mencionar una posible aplicación.

En definitiva, esta es un área de estudio que se encuentra en pleno apogeo, con la que se espera encontrar herramientas apropiadas para más aplicaciones biotecnológicas. Muestra de ello es el reciente uso de esta estrategia en un primer ensayo mundial realizado por investigadores de Reino Unido entre 2017 y 2020 para silenciar el gen de la proteína tau (τ) involucrada en el desarrollo precoz de Alzheimer. Los resultados preliminares en 46 pacientes del silenciamiento de tau ARNi para el tratamiento

de Alzheimer fueron positivos en la fase 1 del estudio en donde se observó una reducción superior al 50% de la proteína tau; en el estudio se menciona que los efectos secundarios fueron leves o moderados [10]. En caso de tener éxito en las siguientes fases, las terapias con ARN interferente podrían convertirse en una nueva clase de medicamentos para silenciar genes implicados en enfermedades del sistema nervioso central en primera instancia. Después, ya se verá. **iBIO**

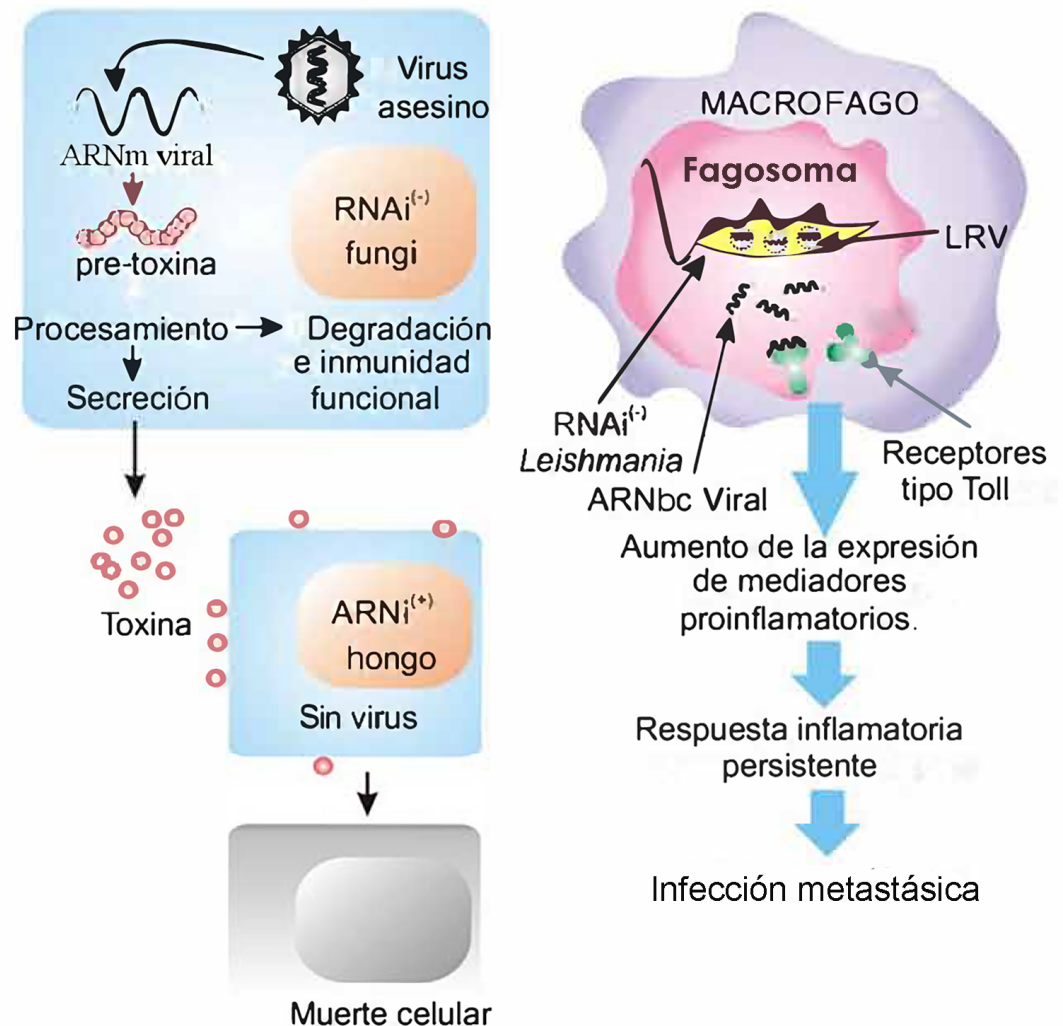


Figura 3. Ventajas de la pérdida del mecanismo del ARN interferente: A la izquierda en hongos y a la derecha en parásitos [9].

Referencias

- [1] Luque Cabrera J, Herráez Sánchez Á. (2002). *Texto ilustrado de biología molecular e ingeniería genética: Conceptos técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud*. Harcourt, 469. <https://doi.org/10.1109/TENCON.2004.1414516>
- [2] Napoli C, Lemieux C, Jorgensen R. (1990). Introduction of a Chimeric Chalcone Synthase Gene into Petunia Results in Reversible Co-Suppression of Homologous Genes in trans. *Plant Cell*, 2, 279–89. <https://doi.org/10.1105/tpc.2.4.279>
- [3] Romano N, Macino G. (1992). Quelling: Transient inactivation of gene expression in *Neurospora crassa* by transformation with homologous sequences. *Mol Microbiol*, 6, 3343–53. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2958.1992.tb02202.x>
- [4] Fire A, Xu S, Montgomery MK, Kostas SA, Driver SE, Mello CC. (1998) Potent and specific genetic interference by double-stranded RNA in *Caenorhabditis elegans*. *Nature*, 391, 806–11. <https://doi.org/10.1038/35888>
- [5] Kim DH, Rossi JJ. (2007). Strategies for silencing human disease using RNA interference. *Nat Rev Genet*, 8, 173–84. <https://doi.org/10.1038/nrg2006>
- [6] Armas-Tizapantzi A, Montiel-González AM. (2016). RNAi silencing: A tool for functional genomics research on fungi. *Fungal Biol Rev*, 30. <https://doi.org/10.1016/j.fbr.2016.05.003>
- [7] Shabalina SA, Koonin E V. (2008). Origins and evolution of eukaryotic RNA interference. *Trends Ecol Evol*, 23, 578–87. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.tree.2008.06.005>
- [8] Segers GC, Zhang X, Deng F, Sun Q, Nuss DL. (2007). Evidence that RNA silencing functions as an antiviral defense mechanism in fungi. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104, 12902–6. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702500104>
- [9] Nicolas FE, Torres-Martinez S, Ruiz-Vazquez RM. (2013). Loss and retention of RNA interference in fungi and parasites. *PLoS Pathog*, 9, e1003089. <https://doi.org/https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003089>
- [10] Mummery CJ, Börjesson-Hanson A, Blackburn DJ, Vijverberg EGB, De Deyn PP, Ducharme S, et al. (2023). Tau-targeting antisense oligonucleotide MAPTRx in mild Alzheimer’s disease: a phase 1b, randomized, placebo-controlled trial. *Nat Med*, 29, 1437–47. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02326-3>

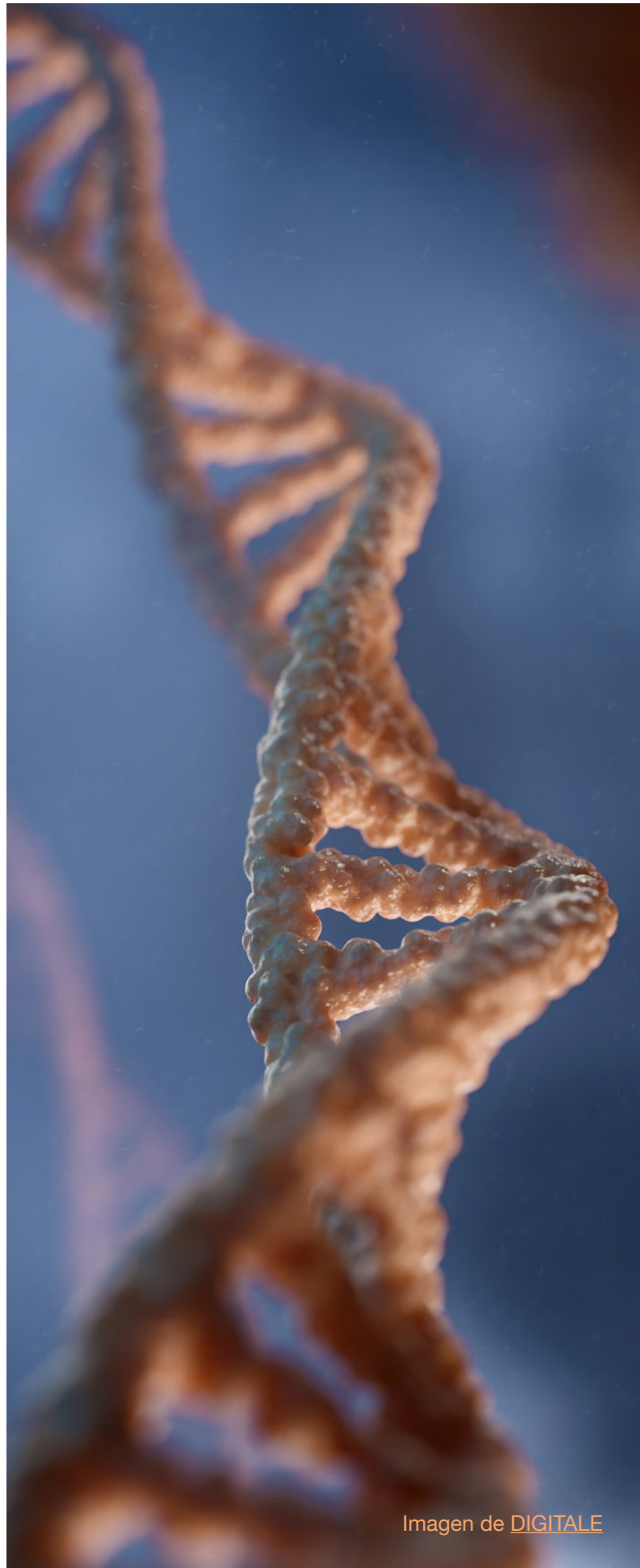
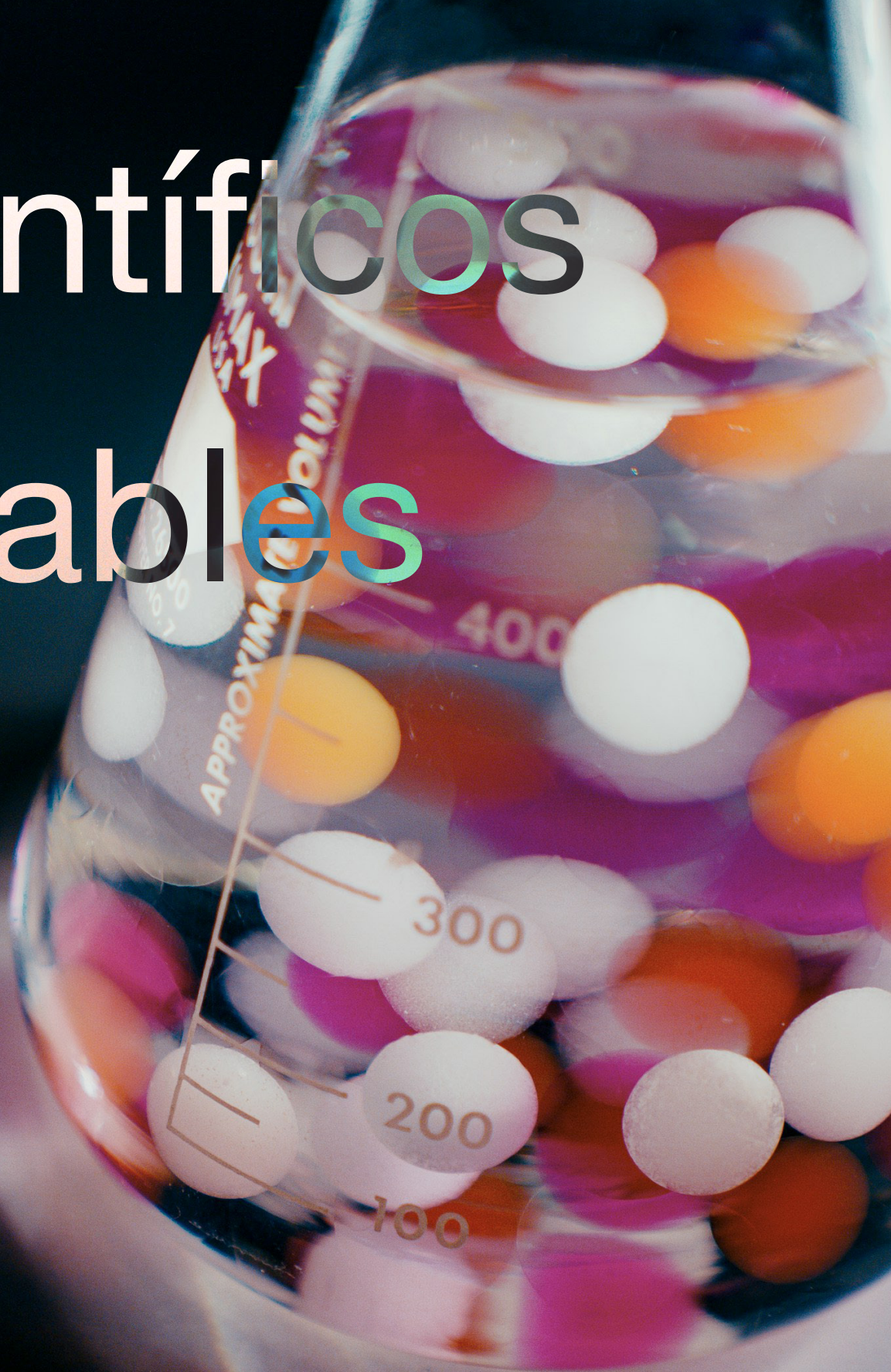


Imagen de DIGITALE

Científicos notables



Richard August Carl Emil Erlenmeyer

Resumen

Una de las herramientas más usadas en la biotecnología moderna es el matraz cónico o matraz Erlenmeyer. Sin embargo, Richard August Carl Emil Erlenmeyer no inventó este matraz para este uso. Su invento se debió a la necesidad de llevar a cabo reacciones de titulación, que se logran al hacer caer un reactivo (desde una bureta), pero que las salpicaduras no cayeran en manos del investigador al estar agitando el recipiente receptor y por eso su forma sea cónica. La vida exitosa científica de Erlenmeyer es un conjunto de encuentros con otros científicos en su vida.

Palabras clave: Erlenmeyer, Congreso de Karlsruhe, Justus von Liebig.

Summary

One of the most used tools in modern biotechnology is the conical flask or Erlenmeyer flask. However, Richard August Carl Emil Erlenmeyer did not invent this flask for this use. Its invention was due to the need to carry out titration reactions, which are achieved by dropping a reagent (from a burette), but ensuring that the splashes do not fall into the hands of the researcher when shaking the receiving container and that is why its shape be conical. Erlenmeyer's successful scientific life is a set of encounters with other scientists in his life.

Keywords: Erlenmeyer, Karlsruhe congress, Justus von Liebig.

Richard August Carl Emil Erlenmeyer nació el 28 de junio de 1825, en lo que hoy se conoce como Taunusstein, que antes de la unificación de Alemania era el Ducado de Nassau [1,2]. La unificación de Alemania tuvo lugar en la segunda mitad del

Mauricio A. Trujillo-Roldán^{1,2*}
Norma A. Valdez-Cruz^{1,2}

¹Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, Universidad Nacional Autónoma de México, Ciudad Universitaria, 04510 Ciudad de México, México.

²Centro de Nanociencias y Nanotecnología, Universidad Nacional Autónoma de México, Km 107 carretera, Tijuana-Ensenada, Baja California, 22860, México.

*Autor para la correspondencia:
maurotru@iibiomedicas.unam.mx

siglo XIX y con la creación del Imperio alemán el 18 de enero de 1871 reuniendo 39 estados hasta entonces independientes. Al parecer el abuelo materno fue fundamental para que Erlenmeyer y sus siete hermanos crecieran en el medio burgués de la época [1,3].

El amor por la química del joven Erlenmeyer de 20 años nació cuando, en la Universidad de Giessen, escuchó varias conferencias del Barón Justus von Liebig (químico alemán, considerado como uno de los mejores profesores de química de todos los tiempos), ya que inicialmente Erlenmeyer quería estudiar medicina. Desde los 24 años hasta que cumplió 30 años compró dos boticas con dinero de los abuelos maternos, que también administró, fracasando en su plan de convertir la segunda botica en una empresa química [1-3].

Mientras estudiaba, Erlenmeyer fue asistente de laboratorio de varios investigadores y terminó su doctorado a los 25 años en 1850, siendo su tutor Justus von Liebig. Erlenmeyer con 23 años y como estudiante trabajó de ayudante de Carl Remigius Fresenius, considerado padre de la química analítica y quien fue fundador y primer editor de la que se considera la primera revista científica dedicada a la Química Analítica, revista que tiene más de 162 años de historia y que ahora se llama *Analytical and*

Erlenmeyer estuvo inmerso en momentos de gran efervescencia de la química, es así como fue testigo de uno de los grandes eventos como el Congreso de Karlsruhe en 1860, el primer congreso internacional de química del mundo, organizado por uno de sus buenos amigos, el profesor Friedrich August Kekulé [4]. Kekulé, fue uno de los grandes químicos del siglo XIX, descubrió la estructura en anillo del benceno, siendo el mismo Kekulé quien contó que en un sueño visualizó una serpiente mordiendo la cola. Al igual que Erlenmeyer, Kekulé decidió estudiar química después de escuchar en una conferencia a Justus von Liebig, quien también fue su tutor de Doctorado. Como dato curioso, el químico alemán Ludwig Friedrich Posselt se registró en este mismo congreso como repre-

sentante de México, por su amor en viajes de investigación en este país, siendo el único país del continente americano representado en este congreso [4].

Después de su doctorado y su fracaso en el emprendimiento de su empresa química, el joven Carl Emil Erlenmeyer de 30 años, se mudó a Heidelberg para trabajar en el laboratorio de uno de los científicos alemanes más admirados en esos tiempos, el profesor Robert Wilhelm Bunsen (quien también participó en el Congreso de Karlsruhe), el mismo que inventó el mechero Bunsen, aún en uso en los laboratorios del mundo. Sin embargo, y aunque el trabajo de Erlenmeyer en los fertilizantes químicos como los superfosfatos, era de mucho interés para el profesor Bunsen, Erlenmeyer no estuvo mucho tiempo en ese laboratorio debido a la

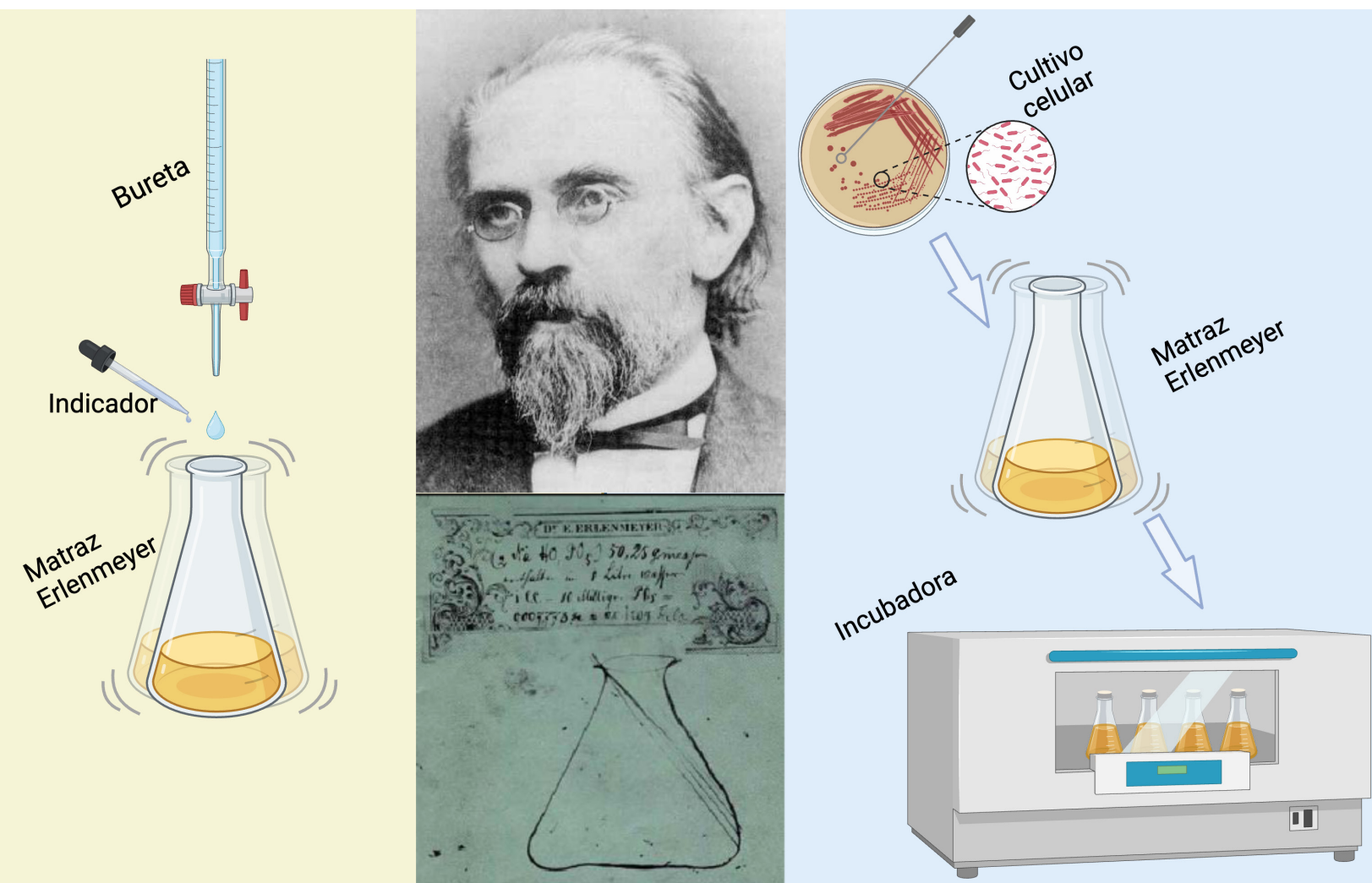


Figura 1. Uso de los matraces Erlenmeyer. En parte creado con BioRender.com

imposibilidad de dirigir estudiantes en la Universidad de Heidelberg. Afortunadamente, la joven y acaudalada esposa de Erlenmeyer (Auguste née Hengstenberg) en compañía de su amigo Kelulé montaron un laboratorio privado y un aula para dictar clases como profesores adjuntos. Fue a los 43 años que Erlenmeyer se convirtió en profesor de la Universidad politécnica de Múnich, la cual dirigió cuando tenía entre 52 y 56 años, jubilándose a los 58 años.

Además, del diseño e invención del matraz que lleva su nombre, otros de sus grandes logros se basan en la síntesis del ácido isobutírico, de la guanidina y la tirosina, así como la descripción de la estructura de compuestos como la lactona, el benceno y finalmente fue quien definió la existencia de enlaces dobles y triples para el carbono. De igual manera, ha de destacarse que, durante su carrera académica, siempre mantuvo contacto con la industria química como consultor.

Finalmente, Carl Emil Erlenmeyer falleció el 22 de enero de 1909 dejando un legado científico que continuó su hijo (Emil Erlenmeyer Jr.) y su nieto (Hans Friedrich Albrecht Erlenmeyer). Curiosamente, el nieto Hans y su segunda esposa (Marie-Louise Erlenmeyer) fueron unos grandes coleccionistas de piezas de arte. Entre estas piezas está una tablilla de arcilla cuadrada describiendo un proceso biotecnológico de aproximadamente el año 3100 antes de Cristo. Esta tablilla describe la producción de cerveza, indicando la producción de más de cien mil litros en una especie de “planta de producción” y su envasado en un proceso que podría tardar tres años.

El legado monetario de la esposa de Emil Erlenmeyer llegó a su nieto, hasta cuando Marie-Louise Erlenmeyer establece la Fundación Erlenmeyer, activa actualmente, y que está encaminada a la protección de animales y de las especies amenazadas en hábitats intactos. **iBIO**

Glosario

Buretas: Tubos graduados normalmente de vidrio con una válvula al final que permite

agregar soluciones por goteo en un recipiente mayor (Figura 1). El recipiente que recibe las gotas desde la bureta es un matraz Erlenmeyer.

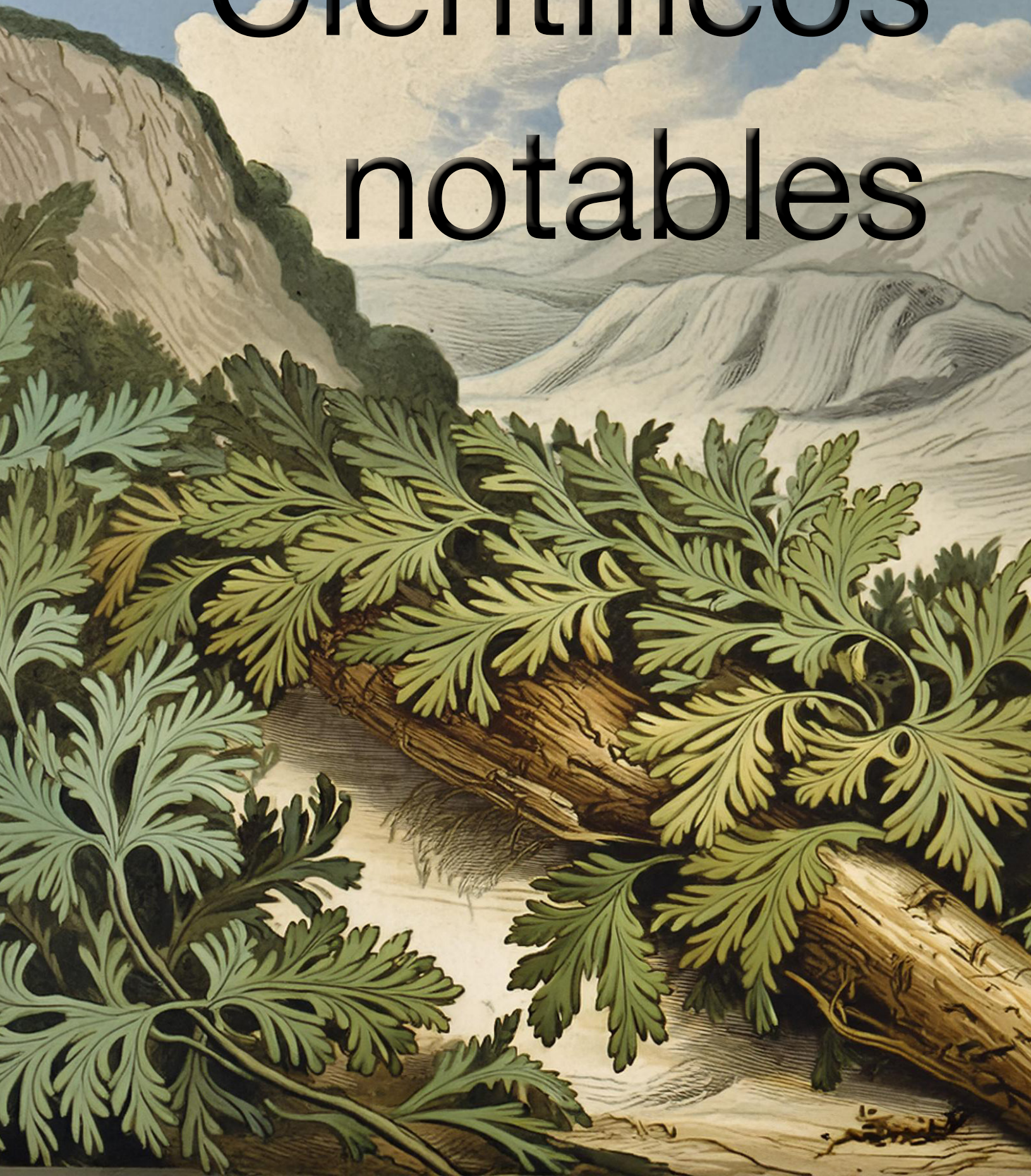
Superfosfato: Fertilizante a base de fósforo y calcio con fórmula química $\text{Ca}(\text{H}_2\text{PO}_4)_2$. Este fertilizante se fabrica industrialmente partiendo del mineral apatita que es $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ al reaccionar con ácido sulfúrico (H_2SO_4). La reacción es necesaria porque la apatita no es soluble en agua, lo que lo hace inútil como fertilizante.

Boticas: predecesoras de las farmacias actuales, eran establecimientos donde se podían preparar remedios medicinales y fórmulas al momento de su venta. En las farmacias como tal, solo se venden los medicamentos ya preparados y previamente empacados.

Referencias

- [1] Witt, Otto N. (1911). Obituary notices: Friedrich Konrad Beilstein, 1838 - 1906; Emil Erlenmeyer, 1825 - 1909; Rudolph Fittig, 1835 - 1910; Hans Heinrich Landolt, 1831 - 1910; Nikolai Alexandrovitsch Menshutkin, 1842 - 1907; Sir Walter Palmer, Bart., 1858 - 1910. *Journal of the Chemical Society, Transactions*, 99, 1646-1668. <https://doi.org/10.1039/CT9119901646>
- [2] Trujillo-Roldán, M.A. (2015). Usos y costumbres acerca del fermentador más común en biotecnología: el matraz agitado. *Biotecnología en Movimiento*. 3:27-29. <https://biotecmov.ibt.unam.mx/services/pdfDownloader.php?id=MyoqXyoqMTI=>
- [3] Rocke, A. J. (2018). Theory versus Practice in German Chemistry: Erlenmeyer beyond the Flask. *Isis*, 109(2), 254-275. <https://www.jstor.org/stable/26500789>
- [4] Gallego-Badillo, R., Gallego-Torres, A. P., & Pérez-Miranda, R. (2012). El Congreso de Karlsruhe: Los inicios de una comunidad científica. *Educación química*, 23(2), 280-283. <https://www.scielo.org.mx/pdf/eq/v23s2/v23s2a6.pdf>
- [5] López-Morton, L. C. (2020, 28 de agosto). *Tablilla cuneiforme mesopotámica de 3100 años antes de Cristo*. El Universal. <https://www.eluniversal.com.mx/opinion/luis-c-lopez-morton-z/tablilla-cuneiforme-mesopotamica-de-3100-anos-antes-de-cristo/>

Científicos notables



Youyou Tu y la Artemisinina

Una mezcla de tradición, rigurosidad científica e innovación

Youyou Tu and the Artemisinin

A mix of tradition, scientific rigor and innovation

Resumen

El texto aborda de manera breve la vida de Youyou Tu, su infancia y motivaciones para involucrarse en la investigación, así como los desafíos profesionales y personales a los que se enfrentó durante el trayecto que la llevo a convertirse en una ganadora del Premio Nobel. De igual manera se muestra la relevancia actual que tiene la investigación de las propiedades terapéuticas de la Artemisinina.

Palabras clave: Artemisinina, malaria, farmacognosia.

Summary

The text briefly discusses Youyou Tu's life, her childhood and motivations for getting involved in research, as well as the professional and personal challenges she faced during the journey that led her to become a Nobel Prize winner. In the same way, the current relevance of research into the therapeutic properties of Artemisinin is shown.

Keywords: Artemisinin, malaria, pharmacognosy.

Youyou Tu nació el 30 de diciembre de 1930 en Ningbo, una ciudad de la costa este de China. Creció en una familia formada por su padre, trabajador de un banco, su madre quien se dedicaba a las labores del hogar y al cuidado de sus cinco hijos, cuatro varones y Youyou Tu, la única hija mujer

Dulce Liliana Medina Bueno

Cosmetik Consultant, Miguel Hidalgo 21, Almoloya de Juárez, Estado de México, México.

**Autor para la correspondencia:
medinabno.dl@gmail.com*

de un hogar donde la educación de los niños era la prioridad familiar.

Una experiencia que motivó su elección profesional

Su trayectoria académica fue interrumpida porque a los dieciséis años contrajo tuberculosis y se trató la enfermedad en su casa. Esta vivencia marcó un antes y después en la vida de Youyou, por lo que ella eligió centrarse en la investigación médica, desarrollar habilidades médicas para cuidar su salud y la de muchos pacientes [4].

El interés de desarrollar nuevos medicamentos para los pacientes hizo que Youyou lograra ser aceptada por el Departamento de Farmacia de la Universidad de Pekín y convertirse en estudiante de la Facultad de Medicina de la misma universidad. Se especializó en la farmacognosia [5] y tuvo la oportunidad de atender cursos enfocados en ciencias farmacéuticas (Figura 1).

Comisionada para combatir la malaria

Después de graduada y ya como investigadora se enfocó en el tratamiento de la esquistosomiasis y enfermedades parasitarias. En el año de 1960, el resurgimiento de paludismo en la región de Asia sudoriental se convirtió en un



Figura 1. Youyou Tu en los años 1950s.

problema de salud mundial, por lo que los institutos militares chinos establecieron la Oficina Nacional 523, la cual se enfocó en desarrollar investigación antimalárica durante tres años sin que logran tener resultados positivos.

Por lo anterior, en 1969 directores y miembros de la Oficina Nacional 523 decidieron que Youyou Tu liderara y formara un grupo de investigación para realizar el Proyecto 523, cuya misión era buscar medicamentos antipalúdicos que provinieran de medicinas tradicionales chinas. En aquellos días Youyou tenía 39 años, era considerada una joven científica, la habían elegido en lugar de algunos otros científicos con más experiencia y renombre, debido a esa gran confianza hacia su persona, ella aceptó el reto.

La encomienda venía acompañada de mucha responsabilidad, presión, poco tiempo para la realización y muchos científicos espe-

rababan con ansias sus resultados. Sumado a las implicaciones profesionales, también tuvo que tomar importantes decisiones personales y familiares. Durante años tuvo que estar lejos de sus hijas, dejó a una al cuidado de sus padres y a otra la envió a vivir a casa de su maestra.

Youyou diseñó un extenuante programa de trabajo, revisó cerca de dos mil recetas de la literatura médica tradicional china y recetas populares entre las cuales se incluía el uso de hierbas, animales y minerales, entrevistó a experimentados medios tradicionales chinos, logró resumir 640 recetas y preparó más de cien extractos.

Una luz al final del túnel

El 4 de octubre de 1971 Youyou y sus colaboradores observaron que la muestra número 191 del extracto de eter etílico de Artemisia

presentó efectividad del 100% de la inhibición de los parásitos de la malaria en roedores. Obtuvieron una porción neutra del extracto y hasta principios de 1972 la probaron en monos infectados. En marzo de ese mismo año informó sobre los hallazgos obtenidos.

También desarrolló estrategias para producir grandes cantidades de extracto de Artemisia para su posterior uso en estudios clínicos, evaluación dosis-respuesta y de seguridad, logrando evidenciar la nula presencia de efectos secundarios y terminando el ensayo clínico a tiempo con resultados exitosos [2].

A finales de 1972 Youyou y su equipo aislaron cristales del extracto y lo nombraron Artemisinina. Encontraron que la dihidroartemisinina en bajas dosis lograba la misma eficacia, describieron la estructura química de la dihidroartemisinina, confirmaron que la especie de la muestra utilizada era *Artemisia annua* L. (ajenjo dulce) e identificaron las mejores regiones para cultivarla, así como su temporada de recolección.

El reconocimiento a la perseverancia

El uso de Artemisinina sola o en terapias combinadas ha salvado cientos de millones de pacientes con malaria por lo que Youyou Tu ha recibido más de dieciocho premios otorgados por diferentes organizaciones. En 2011 la OMS recomendó la terapia combinada con artemisinina como tratamiento contra la malaria y le otorga-

ron el Premio Nobel de Fisiología y Medicina, convirtiéndose en la primera científica originaria de China Continental en recibirlo en un área científica y sin tener estudios doctorales.

Youyou nos regaló la cura para la malaria y tratamientos para combatir la resistencia a la hidroartemisinina. Actualmente se investigan los efectos de la *Artemisia annua* contra dife-



Figura 2. *Artemisia annua* L.

rentes patógenos; antibacteriana, antifúngica, antimicobacteriana, antiviral, antiparasitaria, antihelmíntica [1]. Se han explorado diversas bioactividades en beneficio de la salud como antiinflamatoria inmunoreguldora, anticancerígena, antiadipógena, antiasmática, antios-teoporótica, antiulcerogénica. Se ha propuesto el mejoramiento y múltiples enfoques biotecnológicos para aumentar el contenido de componentes bioactivos [3]. Youyou Tu es un ejemplo de científica comprometida con la generación de conocimiento y tecnologías en beneficio de la sociedad. **iBIO**

Glosario

Farmacognosia: Estudio de las propiedades físicas, químicas, bioquímicas y biológicas de las drogas, las sustancias farmacológicas o las drogas potenciales o las sustancias farmacológicas de origen natural, así como la búsqueda de nuevas drogas a partir de fuentes naturales.

Referencias

- [1] Feng, X., Cao, S., Qiu, F., & Zhang, B. (2020). Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L. *Pharmacology & therapeutics*, 216, 107650. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2020.107650>
- [2] Nobel Prizes 2022. (s. f.). NobelPrize.org. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2015/tu/facts/>
- [3] Soni, R., Shankar, G., Mukhopadhyay, P., & Gupta, V. (2022). A concise review on *Artemisia annua* L.: A major source of diverse medicinal compounds. *Industrial Crops and Products*, 184, 115072. <https://doi.org/10.1016/j.indcrop.2022.115072>
- [4] The Nobel Prize | Women who changed science | Tu Youyou. (s. f.). <https://www.nobelprize.org/womenwho-changedscience/stories/tu-youyou>
- [5] Sarker S. D. (2012). Pharmacognosy in modern pharmacy curricula. *Pharmacognosy magazine*, 8(30), 91–92. <https://doi.org/10.4103/0973-1296.96545>



Figura 3. Youyou Tu en 2015.

Concientifica



Compuestos de origen natural aplicados a la ingeniería

Natural-origin compounds applied to engineering

Resumen

La ingeniería es la disciplina que conjunta conocimientos científicos y tecnológicos, para resolver problemas, a través de la invención, la innovación, el desarrollo y el mejoramiento de técnicas. Actualmente, a nivel mundial, la tendencia a realizar procesos sustentables está reorientando los quehaceres de la ingeniería y abriendo nuevas áreas de investigación donde se realice una ingeniería verde o sustentable. Así mismo, se busca que tanto los procesos como los productos, además de mantener su actividad y aplicaciones, se construyan o elaboren con materias primas degradables o que partes de estos tengan un origen natural.

Palabras clave: Ingeniería, ingeniería de alimentos, metabolitos secundarios, productos naturales.

Summary

Engineering is the discipline that combines scientific and technological knowledge to solve problems through invention, innovation, development and improvement of techniques. Currently, worldwide, the trend to carry out sustainable processes is reorienting engineering tasks and opening new areas of research where green or sustainable engineering is carried out. Likewise, it is sought that both processes and products, in addition to maintaining their activity and applications, are built or produced with degradable raw materials or that parts of them have a natural origin.

Keywords: Engineering, food engineering, secondary metabolites, natural products.

Omar Alejandro González-Noriega
Ana Karen Gálvez-Larios
Alfredo Brito-Franco*

Universidad Autónoma del Estado de Morelos,
CIIICAp, Av. Universidad 1001, Col. Chamilpa 62209,
Cuernavaca, Morelos, México.

*Autor para la correspondencia:
ingomarglezn@gmail.com

La ingeniería es la disciplina que conjunta conocimientos científicos y tecnológicos, para resolver problemas, a través de la invención, la innovación, el desarrollo y el mejoramiento de técnicas; con la intención de satisfacer las necesidades actuales del ser humano y de la sociedad. El desarrollo de nuevas tecnologías, el manejo eficiente y productivo de los recursos naturales en beneficio de la sociedad, conduce a la ingeniería a aplicar conjuntamente conocimientos en matemáticas, física, química, economía, informática, diseño, etc. [1].

Desde el inicio de las primeras civilizaciones, los seres humanos han destacado por su aplicación constante de la ingeniería con el propósito de satisfacer sus necesidades básicas de alimentación, ropa, y vivienda, con todo aquello que encontraba en su entorno, pasando a través de diversas culturas y épocas hasta la actualidad [2].

La ingeniería de alimentos contribuye a la innovación de nuevos productos más seguros y nutritivos, así como el desarrollo de procesos de fabricación y envasado que reduzcan el impacto ambiental. Actualmente, varios estudios científicos están investigando el uso de envases comestibles. Estos envases utilizan mate-

riales sostenibles y biodegradables que se aplican como envoltura o revestimiento alrededor de los alimentos [3].

Por otro lado, la ingeniería agronómica se centra en el diseño de sistemas de riego para asegurar la distribución y aprovechamiento eficiente del agua, minimizando el desperdicio. Además, puede integrarse de manera complementaria con la ingeniería genética aplicada a cultivos para mejorar la resistencia a enfermedades y plagas, resistencia a condiciones adversas del clima e incrementar el contenido de nutrientes esenciales, como vitaminas, minerales o proteínas [4].

A nivel mundial, la tendencia a realizar procesos sustentables está transformando las prácticas de la ingeniería y abriendo nuevas áreas de investigación, como la ingeniería verde o sustentable, así mismo se busca no solo mantener la funcionalidad y aplicaciones de los procesos y productos, sino también que se construyan o elaboren utilizando materias primas degradables o que partes de estos tengan un origen natural. Estos son los nuevos aspectos en los que algunas ramas de la ingeniería se están modificando para cubrir las necesi-

dades de una sociedad comprometida con la sustentabilidad. En este escenario, la ingeniería del siglo XXI continúa su evolución con enfoques avanzados en diversas áreas, tales como la sostenibilidad, inteligencia artificial, nanotecnología, energías renovables y biotecnología.

Productos naturales en ingeniería

Los productos naturales, son compuestos químicos de naturaleza orgánica que son sintetizados por un organismo vivo como parte de su ciclo de vida, pero el hombre tiene como objetivo el sustituir los productos químicos sintetizados los cuales generan un problema tanto al medio ambiente como al ser humano cuando son utilizados. Diversos autores coinciden con el hecho de que la mayoría de estos compuestos no son indispensables para la vida del organismo que los produce, por ello no compromete su existencia, por lo que estos compuestos reciben el nombre también de metabolitos secundarios.

Las plantas al ser un organismo vivo que crece y se desarrolla sin moverse del lugar en donde fue sembrada su semilla, hacen que estas tengan interacciones con diferentes or-



Figura 1. Venta de plantas medicinales en un puesto local como alternativa natural para combatir enfermedades. Imagen de Ana Karen Gálvez-Larios.

ganismos como los microbianos, herbívoros y otras plantas donde estas interacciones pueden ser tanto negativas, positivas o neutras. Este tipo de interacción con estos organismos hacen que exista una evolución de su metabolismo, que es un conjunto de reacciones químicas en un organismo que sintetiza sustancias complejas a partir de otras más simples, llegando a crear desde insecticidas, repelentes o atrayentes, dependiendo cual sea la situación en la que se encuentre la planta.

La fitoalexinas, que son metabolitos secundarios, son compuestos químicos sintetizados por las plantas en respuesta de un ataque o una invasión de un organismo. Los metabolitos secundarios están presentes en los tejidos de las plantas adultas donde una de sus varias funciones es la defensa contra estos ataques o invasiones. Algunos metabolitos secundarios además de fungir como antibacterianos o antifúngica, ayudan a la inhibición de esporas [5].

Cuando la planta detecta un ataque o una invasión de otro organismo, genera una respuesta de manera de defensa a través de los metabolitos secundarios, los cuales causan la muerte celular controlada la cual tiene como objetivo la de aislar al organismo invasor una vez que se ha detectado el ataque o la invasión a su sistema. La muerte celular controlada consiste en retirar los nutrientes, aislar la zona y secretar fitoalexinas al organismo invasor. Además, los metabolitos secundarios no tienen una función directa con los procesos como la fotosíntesis, respiratorios, asimilación de nutrientes o como el transporte o síntesis de proteínas, carbohidratos o lípidos que son funciones que desempeñan los metabolitos primarios.

En las plantas, las principales rutas de biosíntesis de metabolitos secundarios derivan del metabolismo primario del carbono, los cuales tienen un valor significativo en aplicaciones cosméticas, alimentaria y farmacéutica. Los metabolitos secundarios se clasifican en cuatro principales clases como los terpenos, compuestos fenólicos, glicósidos y alcaloides.

Los compuestos fenólicos, también llama-

dos polifenoles o fenilpropanoides, son metabolitos secundarios esenciales tanto para el crecimiento como para la reproducción de las plantas, estos actúan como agentes protectores, frente a la acción de patógenos, como mecanismos de defensa y contribuyen a la pigmentación de muchas partes de las plantas [6]. Estos compuestos fenólicos, son un grupo de antioxidantes naturales, que constituyen un amplio grupo de sustancias químicas con diferentes estructuras y actividades, las cuales abarcan más de 8 mil compuestos distintos [7].

Algunos ejemplos de compuestos fenólicos que se encuentran en la mayoría de las propiedades de los alimentos de origen vegetal son el color, sabor, aroma y la astringencia [8] (Ver Figura 1). Para el color se tienen las antocianinas las cuales son las responsables de los tonos rojos, azules y violáceos de muchas frutas, hortalizas y derivados como las fresas, ci-



Figura 2. Extracción Soxhlet para obtener aceite esencial de romero (*Salvia rosmarinus*). Imagen de Ana Karen Gálvez-Larios.

ruelas, uvas, berenjena, rábano, vino tinto, etc. Para el sabor se tienen las flavanonas de los cítricos o la oleuropenina en las aceitunas. Las proantocianidinas y los taninos hidrolizables como el vino son las causantes de la astringencia, la cual genera la sensación de sequedad y rugosidad en la boca, y por último fenoles simples como el eugenol en los plátanos ocasionan al aroma.

La investigación en diferentes campos cada día es mayor debido a la necesidad de encontrar sustancias que ayuden a solucionar una infinidad de problemas en el ámbito ingenieril en donde se busca estudiar estos productos desde el punto de vista analítico, estructural y sintético de aquellas moléculas de origen natural. Estos productos naturales están involucrados en una serie de sucesos biológicos los cuales están relacionados con diferentes organismos entre sí y con el medio ambiente que los rodea dando así un amplio potencial científico y económico para contrarrestar diferentes problemas.

Entre algunas destacadas investigaciones a nivel internacional se encuentra la aplicación de las bacteriocinas como compuestos naturales. Por ejemplo, las bacteriocinas, son péptidos biosintetizados por bacterias ácido-lácticas, gracias a su actividad antimicrobiana contra patógenos causantes de severas enfermedades en el hombre por el consumo de alimentos contaminados. Las bacteriocinas han mostrado una atractiva aplicación como conservadores naturales en ingeniería alimentaria, sustituyendo a los conservadores sintéticos y favoreciendo el desarrollo de alimentos mínimamente procesados conservándolos

libres de microorganismos, asegurando su calidad y reduciendo el riesgo de que el hombre enferme. Su aplicación específica ha sido en carne, productos lácteos, alimentos enlatados, bebidas alcohólicas, entre otros. Actualmente se continúan estudiando las bacteriocinas para su aplicación en nuevas tecnologías de biopreservación de alimentos [9].

Los extractos de especies vegetales, que resultan ser mezclas homogéneas de compuestos naturales, han sido ampliamente usados en medicina, gastronomía y en la industria de alimentos. Por ejemplo, el romero, es una especie originaria de la región mediterránea la cual es una fuente de metabolitos secundarios, es muy utilizada en la medicina tradicional por sus efectos digestivos, antiespasmódicos y carminativos además de presentar propiedades antimicrobianas en bacterias de contaminación alimentaria debido a su actividad biocida la cual permite inhibir el crecimiento de estos microorganismos [10]. La Figura 2 muestra una parte del proceso de extracción del aceite de romero.

En ingeniería ambiental, la contaminación de suelos debido a la alta concentración de metales pesados (Ver Figura 3), por lo que para reducir la presencia de los metales en suelo se ha estudiado la aplicación de polímeros naturales. Una mezcla de oligogalacturónidos con grado



Figura 3. Contaminación del suelo por la liberación de metales pesados provenientes de pilas desechadas. Imagen de [lberdrola](#).

de polimerización entre 7 y 16, obtenido de la cáscara de cítricos como la naranja, se estudió en la remoción, adsorción y distribución de cobre hasta niveles no tóxicos, observándose la formación de complejos entre el biopolímero y el metal [11].

En la ingeniería de alimentos se utilizan, por ejemplo, compuestos polifenólicos o polifenoles del té verde para el tratado del tocino curado para mejorar la calidad del producto final, así como aumentar la vida útil del alimento y tener una mejor seguridad del producto terminado en el curado del tocino. Los polifenoles tienen diferentes propiedades como antioxidantes, antiinflamatorias, anticancerígenas y cardioprotectores debido a la presencia de catequinas las cuales actúan como eliminadoras de radicales libres, quelantes de metales e inhibidores de factores de transcripción y enzimas. En el curado del tocino los polifenoles actúan como reductores del pH, la oxidación de lípidos, así como también en el contenido residual de nitrito durante el proceso de curado, además de ayudar a disminuir la cantidad de microorganismos y aminas biogénicas [12].

Los compuestos de origen natural ofrecen una gran variedad de aplicaciones en ingeniería y pueden sustituir productos químicos sintéticos en muchos casos. Desde colorantes, saborizantes, aromatizantes, conservadores de alimentos, fármacos, biopolímeros para restaurar suelos contaminados entre otros. Estos compuestos naturales son una alternativa saludable y sostenible para el medio ambiente. Dado esto es posible distinguir la colaboración multidisciplinaria que se logra a través del estudio y aplicación de los productos naturales en ingeniería, por lo que los estudiantes que se involucren en ésta área del conocimiento se transformaran en capital humano de gran valor para los nuevos retos que se enfrentaran en las diferentes áreas de la ingeniería, ya que cada día el cuidado del medio ambiente obliga a que se creen procesos o reacciones mediante química verde o sostenible; y que se diseñen y sinteticen novedosos materiales eficientes y degradables para que su impacto en el ambiente sea mínimo. **iBIO**

Referencias

- [1] Editores. (2009). LA INGENIERIA. *Revista Digital Lámpsakos*, 13-21.
- [2] Deiana, A., Granados, D., & Sardella, M. (2018). Ramas y funciones de la ingeniería. *Introducción a la ingeniería*, 1-21.
- [3] Petkoska, A. T., Daniloski, D., D’Cunha, N. M., Naumovski, N., & Broach, A. T. (2021). Edible Packaging: Sustainable solutions and novel trends in food packaging. *Food Research International*, 140, 109981. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2020.109981>
- [4] Kobayashi, K., Wang, Q., & Wang, W. (2023). Genetically modified rice is associated with hunger, health, and climate resilience. *Foods*, 12(14), 2776. <https://doi.org/10.3390/foods12142776>
- [5] M. Vivanco, J., Cosío, E., Loyola Vargas, V. M., & Flores, H. E. (2005). Mecanismos químicos de defensa en las plantas. *Prensa Científica S.A.*, 68-75.
- [6] Muñoz Jáuregui, A., Ramos Escudero, D., Ortiz Ureta, C., & Benjamin, C. (2007). Evaluation of the antioxidant capacity and content of phenolics compounds of vegetable promissory resources. *Revista de la Sociedad Química del Perú*, 73, 142-149.
- [7] Martínez Valverde, I., Jesús Periago, M., & Ros, G. (2000). Significado Nutricional de los compuestos fenólicos de la dieta. *Archivos Latinoamericanos de Nutrición*, 50, 5-18.
- [8] Creus, E. G. (2004). Compuestos Fenólicos: Un análisis de sus beneficios para la salud. *OFFARM*, 23, 80-84.
- [9] Beristain Bauza, S. C., Palou, E., & López Malo, A. (2012). Bacteriocinas: antimicrobianos naturales y su aplicación en los alimentos. *Temas Selectos de Ingeniería de Alimentos*, 64-78.
- [10] Montero Recalde, Mayra Andrea., Martínez Jiménez, Jorge Anibal., Áviles Esquivel, Diana Fernanda., Valle Velastegui, Edgar Luciano., Pazmiño Miranda, Nelly del Pilar. (2017). Effect antimicrobial of extract of *Rosmarinus officinalis* on strain of *Escherichia coli*. *Journal of the Selva Andina Biosphere*, 168-175.
- [11] E. Cartaya, O., Reynaldo, I., Peniche, C., & L. Garrido, M. (2011). Empleo de polímeros naturales como alternativas para la remediación de suelos contaminados por metales pesados. *Revista Internacional de Contaminación Ambiental*, 41-46.
- [12] Wang, Y., Li, F., Zhuang, H., Chen, X., Li, L., Qiao, W., & Zhang, J. (2014). Effects of plant polyphenols and α -tocopherol on lipid oxidation, residual nitrites, biogenic amines, and N-nitrosamines formation during ripening and storage of dry-cured bacon. *LWT-Food science and Technology*, 1-8.

Concientifica



Fármacos caducos como inhibidores de corrosión

Expired drugs as corrosion inhibitors

Jorge Alberto Ramírez-Cano
Ricardo Orozco-Cruz*

Universidad Veracruzana, Instituto de Ingeniería, Unidad Anticorrosión, SS. Juan Pablo II s/n, Boca del Río, 94294, Veracruz, México.

*Autor para la correspondencia:
rorozco@uv.mx

Resumen

Los fármacos caducados son actualmente un problema de manejo de desechos, tan solo en México se estima que alrededor de 12 millones de medicamentos caducos no son recuperados para dar una disposición final adecuada, propiciando contaminación y, en el peor de los casos, el surgimiento de un mercado negro de medicamentos que pone en riesgo la salud de la población. Su uso como inhibidores de corrosión provee una alternativa de reciclaje que además ayuda a aliviar la demanda por nuevas sustancias que funjan como inhibidores de corrosión de bajo impacto ecológico.

Palabras clave: Fármaco caducado, inhibidor de corrosión, sustentable.

Summary

Expired drugs are currently a waste management problem, it is estimated that in México alone 12 million expired drugs are not recovered for proper final disposition, generating pollution and, in the worst-case scenario, the rise of an expired drug black market, that puts at risk the population health. Their use as corrosion inhibitors provides an alternative for recycling that also alleviates the demand for new substances that work as corrosion inhibitors of low environmental impact.

Keywords: Expired drug, corrosion inhibitor, sustainable.

Introducción

La corrosión es un problema grave que afecta a la sociedad en múltiples facetas, desde la durabilidad de elementos estructurales metálicos en el hogar, hasta la integridad estructural y funcionalidad de infraestructura pública e industrial. En 2016 un estudio de NACE internacional (Actualmente AMPP), denominado IMPACT reveló que el 3.4% del PIB global se destina a labores de mantenimiento y reemplazo de elementos afectados por la corrosión [1].

La corrosión es un proceso termodinámico espontáneo, que ocurre como consecuencia de la tendencia natural del metal a volver a su estado natural, es decir su estado mineral en el que existe como óxido metálico. La forma más común de corrosión es la corrosión electroquímica, donde mediante un proceso de óxido-reducción el metal cede electrones en las zonas anódicas, liberando iones metálicos al mismo tiempo, estos participarán en la formación de productos de corrosión (óxidos metálicos) que se acumulan cerca de los sitios anódicos. Por otro lado, los electrones se desplazan a las regiones catódicas donde participan en la reducción de especies iónicas presentes en el electrolito (Figura 1).

Evidentemente, la electromigración (migración de electrones) del ánodo al cátodo, aunada a la pérdida de metal en forma de iones, compromete la integridad estructural del

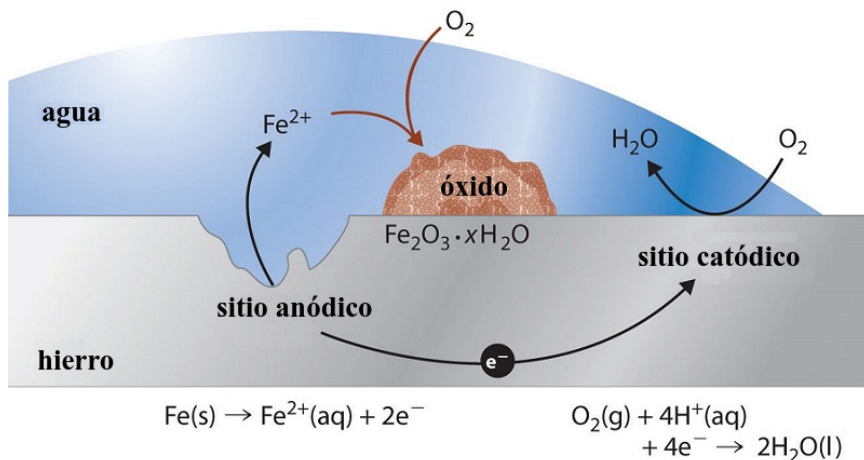


Figura 1. Esquema de celda de corrosión de hierro (traducida al español de: CCBY-NSA-NC; Anónimo por solicitud)

material y sus propiedades electromecánicas, generando riesgos de seguridad y problemas de costos asociados al reemplazo y mantenimiento de los elementos afectados [2]. Desafortunadamente, al tratarse de un proceso espontáneo, en realidad no puede detenerse por completo el proceso de corrosión (salvo con algunas técnicas concretas como la protección catódica, donde se suministra potencial mediante una fuente externa; o a través de recubrimientos anticorrosivos).

Debido a lo anterior, la búsqueda por métodos eficientes, económicos y sustentables para mitigar los efectos de la corrosión es muy intensa [3], entre las técnicas convencionales de protección encontramos la selección de materiales según su posición en la serie galvánica, la protección catódica, la protección anódica, el uso de recubrimientos aplicados como pinturas para crear una capa aislante sobre el metal y también el uso de inhibidores de corrosión, que actúan de manera similar a los recubrimientos, solo que estos forman películas protectoras de escala molecular en la superficie de los metales. Existen dos tipos principales, los inhibidores inorgánicos (que son altamente tóxicos) y los orgánicos (que poseen menor toxicidad que los inorgánicos) [3].

La importancia de los inhibidores de corrosión radica en su excelente costo beneficio, ya que son aplicados directamente en el medio agresivo en concentraciones muy pequeñas (alrededor de 50 ppm), logrando reducir significativamente la velocidad de corrosión del metal tratado [4]. Además, la forma de aplicación los hace excelentes para su uso en control de corrosión interna en sistemas cerrados como tuberías, de ahí que sean especialmente útiles para el control de corrosión en tuberías de transporte de hidrocarburos en la industria petrolera [3, 4], sector de suma importancia para la economía mexicana.

Históricamente, el uso de inhibidores de corrosión se ha visto limitado por las preocupaciones del impacto medioambiental de dichas sustancias, ya que tanto inhibidores inorgánicos como orgánicos presentan niveles de toxicidad considerables [3, 4]. Debido a esto, se han explorado nuevas fuentes de sustancias inhibidoras como los extractos de plantas, líquidos iónicos y más recientemente fármacos caducados, de estos últimos se hablará con mayor profundidad a continuación.

Fármacos como inhibidores de corrosión

La idea de usar fármacos como potenciales fuentes de inhibidores de corrosión, surge de su composición química, que generalmente corresponde a moléculas orgánicas con estructuras cíclicas, presencia de enlaces insaturados y con inclusiones de elementos químicos de elevada electronegatividad (S, P, N, etc.), denominados heteroátomos, esta constitución química (correspondiente a la de los inhibidores orgánicos) les permite interactuar de manera muy fuerte con las superficies metálicas, donde a través de un fenómeno conocido como adsorción forman una capa sobre la superficie metálica, que logra aislar al metal de medios agresivos (Figura 2).

La efectividad de los fármacos para proteger a los metales de la corrosión ya se ha probado en diferentes estudios reportados en la literatura, enfocados en antibióticos, antihis-

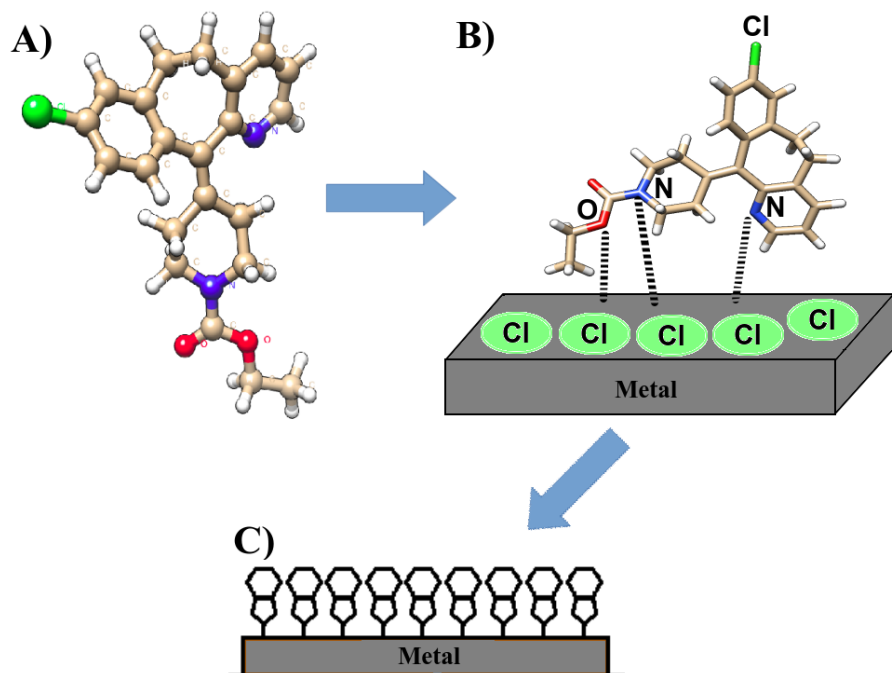


Figura 2. A) Molécula de loratadina (antihistamínico), B) interacción de loratadina con superficie metálica por adsorción y C) Formación de película protectora (elaborada por el autor).

tamínicos, analgésicos y otros tipos de medicamentos han demostrado buenas tasas de eficiencia [5].

No obstante, el uso de fármacos como inhibidores de corrosión supone un gasto importante, ya que debido a las estrictas normativas aplicables al diseño, síntesis y validación de cada fármaco, los costos de adquisición son considerablemente elevados. Una alternativa viable para superar este inconveniente, consiste en reutilizar fármacos caducados como inhibidores de corrosión.

Fármacos caducados como inhibidores de corrosión

En años recientes, se ha intensificado la contaminación por medicamentos [6] las poblaciones en aumento alrededor del mundo, las nulas o escasas políticas de manejo de desechos farmacéuticos y la carencia de infraestructura especializada, principalmente en los países en vías de desarrollo, han contribuido significativamente a la aparición de fármacos como contaminantes emergentes alrededor del mundo.

De esta forma, además de contribuir a prevenir el deterioro de materiales por los efectos de la corrosión, también se atiende un proble-

ma de manejo de desechos complejos (medicamentos caducados) que además de generar contaminación, también pueden derivar en un problema de salud pública.

De acuerdo con datos de COFEPRIS, 12 millones de medicamentos caducados no son recuperados en México y el 30% de ellos acaba en el mercado negro nacional [7], es importante señalar que los medicamentos caducos no se vuelven tóxicos inmediatamente, pero si sufren una caída en concentración de principio activo y por consecuencia de actividad química [8], lo que impide que cumplan eficientemente con la función para la que fueron diseñados en un principio.

Lo anterior puede generar desde reacciones adversas no documentadas, hasta resistencia de microorganismos patógenos, lo que pone en riesgo la salud pública, de aquí la importancia de generar políticas estrictas de manejo de desechos farmacéuticos, pero sobre todo de generar alternativas de reciclaje, que permitan dar un segundo uso a compuestos que pueden ser útiles en la mitigación de la corrosión.

El aprovechamiento de medicamentos caducos como inhibidores de corrosión supone una importante reducción en costos de ad-



Figura 3. Estructura básica de medicamento (elaborada por el autor).

Tabla 1. Máxima eficiencia de inhibición de algunos medicamentos caducos utilizados como inhibidores en diversos metales y medios corrosivos.

| Compuesto | Metal | Medio corrosivo | Eficiencia de inhibición (%) | Referencia |
|--|-------------|---|------------------------------|------------|
| Estreptomina (C ₂₁ H ₃₉ N ₇ O ₁₂) | Zinc | Ácido clorhídrico (1 M HCl) | 90.7 | [5] |
| Butiramato (C ₁₈ H ₂₉ NO ₃) | Aluminio | Agua de mar (3.5% NaCl) | 84.4 | [8] |
| Loratadina (C ₂₂ H ₂₃ ClN ₂ O ₂) | Acero X65 | Ácido clorhídrico (1 M HCl) | 85.2 | [9] |
| Ethambutol (C ₁₀ H ₂₄ N ₂ O ₂) | Acero dulce | Ácido sulfúrico (0.5 M H ₂ SO ₄) | 89.9 | [10] |
| Tioridazina (C ₂₁ H ₂₇ ClN ₂ S ₂) | Acero dulce | Ácido clorhídrico (1 M HCl) | 98.8 | [11] |
| Meclizina (C ₂₅ H ₂₇ N ₂ Cl) | Aluminio | Ácido clorhídrico (1 M HCl) | 95.4 | [12] |

quisición, ya que su reciclaje es relativamente sencillo. El principal objetivo, es la extracción del principio activo del medicamento, todo fármaco esta compuesto por dos elementos básicos estructurales (Figura 3) el principio activo, que es la sustancia que tiene efecto farmacológico sobre la afección que se busca tratar, y el excipiente, que funciona como método de entrega del fármaco dando consistencia, facilitando su ingesta y en algunos casos regulando su acción.

La extracción del principio activo puede realizarse por filtración, utilizando un solvente que facilite la dilución del principio activo para luego separarlo del excipiente por filtración y calentamiento, para esto es importante consultar la farmacopea del medicamento de interés, con la finalidad de obtener sus características fisicoquímicas más relevantes.

En la literatura se han reportado diversos trabajos que confirman el efecto inhibidor de diversos tipos de medicamentos caducados (Tabla 1) como antitusivos [8], antihistamínicos [9], antibióticos [10], entre otros [5]. Por lo que incluso en estas condiciones de actividad reducida, los fármacos caducos son compuestos viables, asequibles y eficientes para el control de la corrosión en sus diversas facetas.

A partir de los resultados mostrados en la Tabla 1, resulta evidente que los medicamentos caducos ofrecen excelentes capacidades de protección para metales en diversos medios agresivos. En años recientes, el manejo y disposición adecuada de desechos ha sido reco-

nocido como un problema ambiental grave, las poblaciones en crecimiento alrededor del globo incrementan el estrés sobre los sistemas de procesamiento y disposición final de desechos en las ciudades modernas. Por tanto, es necesario encontrar alternativas viables para aliviar dicho estrés, especialmente para el manejo de desechos complejos como los medicamentos expirados [11].

Por lo anterior, el reciclaje de fármacos expirados como inhibidores de corrosión es una estrategia deseable para prevenir los efectos adversos del fenómeno de corrosión y al mismo tiempo generar un efecto positivo en la preservación del medio ambiente. Lo anterior se logra al prevenir que los medicamentos caducos lleguen a vertederos, donde invariablemente terminaran contaminando el entorno, cabe señalar que muchos de los compuestos que actúan como principio activo en diversos medicamentos, han sido identificados como contaminantes emergentes [8-11].

En nuestro país, la industria petrolera es el principal pilar de la economía nacional, por lo que la preservación de su infraestructura debe ser prioridad y cualquier alternativa para realizar dichas labores de preservación a bajo costo y previniendo la introducción de contaminantes al entorno, debe ser explorada. Por lo que es necesario fomentar la creación de políticas públicas, que incrementen los esfuerzos de recuperación de medicamentos caducos, con el fin de ser reutilizados como inhibidores de corrosión.

Conclusiones

En el presente trabajo se han expuesto las características que hacen de los medicamentos caducos fuentes ideales de sustancias inhibitoras de corrosión. Como se menciona en el trabajo, los medicamentos caducados también son un problema medioambiental emergente, que requiere de alternativas sustentables para ser controlado. El reciclaje de fármacos expirados, como inhibidores de corrosión en México, contribuiría significativamente a mejorar las capacidades de preservación de nuestra industria y en particular de la infraestructura petrolera, reduciendo el problema señalado por COFEPRIS en torno a la contaminación y el surgimiento de un mercado negro de medicamentos en México. **iBIO**

Agradecimientos

Jorge Alberto Ramírez Cano agradece al CONAHCYT por la beca otorgada (No.2840963) para su estancia posdoctoral en el Instituto de Ingeniería de la Universidad Veracruzana, en el marco de las estancias posdoctorales por México 2022(1). Los autores agradecen al Instituto de Ingeniería de la Universidad Veracruzana, por las facilidades prestadas para la realización del presente trabajo.

Referencias

- [1] Koch, G., Varney, J., Thompson, N., Moghissi, O., Gould, M. & Payer, J. (2016). *International Measures of Prevention Application, and Economics of Corrosion Technologies Study*. Ed. Jacobson, G., NACE International, 15835 Park Ten Place, Houston, Texas, USA. <http://impact.nace.org/economic-impact.aspx>
- [2] Raichev, R., Veleva, L. & Valdez, B. (2009). *Corrosión de metales y degradación de materiales*. Mérida, Yucatán-México, CINVESTAV.
- [3] Zehra, S., Mobin, M. & Aslam, R. (2022). Corrosion prevention and protection methods. En Guo, L., Verma, C. & Zhang, D. (Eds.), *Eco-Friendly Corrosion Inhibitors Principles, Design and Applications* (pp. 13-26). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91176-4.00023-4>
- [4] Carmona-Hernandez, A., Campechano-Lira, C., Espinoza-Vázquez, A., Ramírez-Cano, J., A., Orozco-Cruz, R. & Galván-Martínez, R. (2023). Electrochemical and DFT theoretical evaluation of the *Randia monantha*

Benth extract as an eco-friendly corrosion inhibitor for mild steel in 1M HCl solution. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 147, 104913. <https://doi.org/10.1016/j.jtice.2023.104913>

[5] Tanwer, S. & Shukla, S., K. (2022). Recent advances in the applicability of drugs as corrosion inhibitor on metal surface: A review. *Current Research in Green and Sustainable Chemistry*, 5, 100227. <https://doi.org/10.1016/j.crgsc.2021.100227>

[6] Pore, S., M. (2014). Pharmaceutical waste from hospitals and homes: need for better strategies. *Indian Journal of Pharmacology*, 46, 459-460. <https://doi.org/10.4103/0253-7613.135969>

[7] Villagrán, A. (2022). *Iniciativa con proyecto de decreto por el que se adiciona y reforman diversos numerales de la ley de salud de la Ciudad de México; en materia de desecho de medicamentos*. II Legislatura del Congreso de la Ciudad de México. <https://www.congresocdmx.gob.mx/media/documentos/f5d94fd-6916c88518105b754316cd54739f61247.pdf>

[8] Al-Ghaban, A., M., H., Abdullah, H., A., Anaee, R., A., Naser, S., A. & Khadom, A., A. (2023). Expired butamiracite drug as eco-friendly corrosion inhibitor for aluminum in seawater: Experimental and theoretical studies. *Journal of Engineering Research*. <https://doi.org/10.1016/j.jer.2023.11.020>

[9] Ramírez-Cano, J., A., Espinoza-Vazquez, A., Galván-Martínez, R. & Orozco-Cruz, R. (2023). Evaluación de Loratadina como inhibidor de corrosión para acero X65 en solución de HCl mediante espectroscopia de impedancia electroquímica. *Tendencias en Docencia e Investigación en Química*, 9, 280-288. https://revistate-di-q.azc.uam.mx/Docs/Revista_TeDIQ_2023.pdf

[10] Narang, R., Vashishth, P., Bairagi, H., Shukla, S., K. & Mangla, B. (2023). Electrochemical and surface study of an antibiotic drug as sustainable corrosion inhibitor on mild steel in 0.5 M H₂SO₄. *Journal of Molecular Liquids*, 384, 122277. <https://doi.org/10.1016/j.molliq.2023.122277>

[11] Kannan, M., B., Rahuma, M., Khakbaz, H. and Melchers, R. (2022). Antipsychotic drug waste: A potential corrosion inhibitor for mild steel in the oil and gas industry. *Waste Management*, 145, 38-47. <https://doi.org/10.1016/j.wasman.2022.04.029>

[12] Bhat, J., I. and Alva, V., D., P. (2011). A study of Aluminium Corrosion Inhibition in Acid Medium by an Antiemetic Drug. *Transactions of the Indian Institute of Metals*, 64, 377-384. <https://doi.org/10.1007/s12666-011-0102-9>

Publica con nosotros

¿Qué artículos se reciben?

Se aceptarán trabajos escritos en español o inglés cuyo tema central sean la biotecnología o los bioprocesos. Se publican únicamente artículos originales y de revisión, siempre y cuando su objetivo sea la divulgación. Los trabajos deberán estar escritos con lenguaje sencillo, siendo el público objetivo estudiantes de bachillerato, licenciatura y posgrado.

¿Quién puede escribir?

Se reciben colaboraciones de técnicos, investigadores, administrativos, alumnos, representantes de empresas de base científica, divulgadores y periodistas científicos de cualquier institución nacional o internacional.

¿Qué debe contener tu manuscrito?

1. **Carta de presentación**
 - i. **Título del artículo en español e inglés** (Máximo 12 palabras).
 - ii. **Autor(es)**: Nombres y apellidos de cada autor acompañados de su afiliación institucional. Máximo se aceptan 3 autores para secciones largas, y dos para secciones cortas. Incluir el correo electrónico del autor de correspondencia.
 - iii. **Resumen en español e inglés**: Máximo 100 palabras cada uno.
 - iv. **Palabras clave en español e inglés** (3 palabras clave que describan el contenido del manuscrito).
2. **Carta de originalidad**
3. **Artículo en formato Word**
 - i. **Título del artículo en español e inglés** (Máximo 12 palabras).
 - ii. **Resumen en español e inglés**: Máximo 100 palabras cada uno.
 - iii. **Palabras clave en español e inglés** (3 palabras clave que describan el contenido del manuscrito).
 - iv. **Texto**: Mínimo 9,000 y máximo 10,000 caracteres totales para secciones largas. Mínimo 4,500 y máximo 5,000 caracteres totales para secciones cortas. El conteo de caracteres totales incluye espacios. La extensión del texto no incluye las referencias, los títulos, los datos de los autores, las palabras clave, el resumen ni los pies de figura.
 - v. **Por lo menos 2 imágenes citadas en el texto**: propias, sin derechos de autor o referenciadas, que apoyen al entendimiento de su manuscrito. Deben estar en formato PNG, JPG o JPEG, mínimo de 300 ppi y requieren estar acompañadas de su correspondiente pie de figura.
 - vi. **Referencias**: En formato APA, incluyendo identificador DOI, citas dentro del texto entre corchetes y en negritas. Mínimo 2 y máximo 6 referencias.

¿Cómo envío mi manuscrito?

Revisa información complementaria y envía tu manuscrito a través de nuestra plataforma:

<http://revistaibio.com/ojs33/index.php/main/about/submissions>



