

PROYECTO UNAM

Coordinador: Roberto Arturo Gutiérrez Alcalá robargu@hotmail.com

Coloquio sobre estética e historia de la contaminación

El Instituto de Investigaciones Estéticas y Difusión Cultural de la UNAM, y el Instituto Goethe invitan al coloquio internacional "Aerópolis. Estética e historia de la contaminación atmosférica", que se realizará el 25 y el 26 de septiembre en el Instituto Goethe (Tonalá 43, colonia Roma). Entrada libre, cupo limitado. Informes en el teléfono 52-07-04-87



MISILES MOLECULARES

PARA COMBATIR CÁNCER Y TUBERCULOSIS

Fernando Guzmán Aguilar

Los péptidos son un tipo de moléculas formadas por la unión de varios aminoácidos mediante enlaces peptídicos. Al igual que las proteínas, están presentes en la naturaleza y los seres vivos, y son responsables de un gran número de funciones.

Los péptidos antimicrobianos actúan en contra de enfermedades producidas por diversos microorganismos, como bacterias, hongos y virus. En los seres humanos funcionan como una barrera de protección ante las infecciones.

Pueden atacar preferentemente bacterias porque la mayoría de ellos son catiónicos, es decir, tienen carga positiva, por lo que prefieren unirse a la membrana de las bacterias o mitocondrias, que es electronegativa.

Un equipo de científicos dirigido por el doctor Gabriel del Río, del Instituto de Fisiología Celular (IFC) de la UNAM, diseñó unos llamados péptidos Iztli, especie de misiles moleculares capaces de inducir una muerte celular selectiva; por eso podrían utilizarse eventualmente en el tratamiento de padecimientos asociados al envejecimiento, como el cáncer, y de enfermedades infecciosas, como la tuberculosis.

Estos péptidos fueron llamados Iztli en honor a un dios azteca que se representaba con forma de cuchillo de sacrificios.

Antecedente

Los péptidos Iztli tienen su antecedente en los *hunter-killer*, diseñados en Estados Unidos para el tratamiento del cáncer. De hecho, Del Río participó en el proyecto de éstos, realizado en el Buck Institute for Age Research entre 1999 y 2004.

Los *hunter-killer* son el resultado de la fusión de dos péptidos: el *hunter* y el *killer*. Al primero, que reconoce selectivamente un tejido, se le acopla un *killer*, que es un péptido selectivo catiónico antibacteriano (SCAP, por sus siglas en inglés). El *killer* mata finalmente a la célula porque altera la actividad de la mitocondria, la cual se encarga de generar energía para aquella.

Los péptidos *hunter* y *killer* desarrollan sus actividades en secuencias de aminoácidos diferentes, cada una por separado; se fusionan en una sola, pero cada actividad se mantiene como un dominio separado del otro. Durante el proyecto llevado a cabo en el Buck Institute for Age Research se vio que eran capaces de eliminar tumores inducidos en ratones.

Otros grupos de científicos los probaron en cáncer de próstata e incluso en ratones obesos para eliminar adipositos. Al final encontraron evidencia de que con ellos se podría reducir la probabilidad de cáncer y consiguieron adelga-

Un equipo de científicos del Instituto de Fisiología Celular diseñó unos péptidos que podrían dar batalla a esas enfermedades. Se llaman Iztli en honor a un dios de la mitología azteca

PREGUNTAS Y RESPUESTAS

¿De qué están hechos los péptidos? De aminoácidos

¿Cómo se representa un péptido? Con letras

¿Cuántos aminoácidos tiene el péptido hunter de la levadura? 13

¿Cuántos aminoácidos naturales hay en un ser vivo? 20

¿Cuántos péptidos virtuales se generaron en computadora con base en las 13 letras del péptido hunter y en las 20 letras que representan a los aminoácidos naturales? 344 millones

De esos 344 millones, ¿cuántos se predijo que deberían ser Iztli (hunter-killer en un solo dominio)? 30

Por la similitud de sus aminoácidos, ¿en cuántas familias se agruparon? En cuatro

¿Cuántos se sintetizaron químicamente y se sometieron al ensayo de su actividad? Cuatro

zar a los roedores obesos.

"Sin embargo, esos acoplamientos de un péptido *hunter* y un péptido *killer* no siempre funcionaban. Diseñados para ser selectivos, terminaban no siéndolo. Presentaban cierta toxicidad en animales experimentales", indica Gabriel del Río.

Tres actividades

Ya en la UNAM (desde 2004), Del Río y sus colaboradores diseñaron los péptidos Iztli, constituidos por una molécula más pequeña, una versión más corta, de lo que serían los péptidos *hunter-killer*, lo que favorece su actividad y hace más económica su producción.

Posteriormente probaron su mecanismo de acción en células de *Saccharomyces cerevisiae* (levadura del pan y la cerveza) porque, como las células humanas, estas son eucariotes y comparten genes semejantes.

En pruebas experimentales, los investigadores universitarios vie-

» Esperanza contra dos temibles males

En cuanto al cáncer, la expectativa es que sí, como en el caso de la levadura, los péptidos Iztli son capaces de inducir autofagia en los seres humanos, podrían eliminar los componentes de la célula que van acumulando daños durante el envejecimiento y así reducir la posibilidad de desarrollar la enfermedad. Y en casos difíciles de tuberculosis, en los que la bacteria es resistente a los tratamientos que ya existen, podrían ser una alternativa terapéutica.

ron que los péptidos Iztli no sólo tenían capacidad de reconocer la levadura y afectar la función mitocondrial, como habían postulado, sino que también la mataban...

"Esto último fue inesperado para nosotros, pues pensábamos que deberían afectar únicamente la función mitocondrial, sin inducir muerte celular. Recordemos que la levadura, a diferencia de las bacterias o de las células humanas, tiene mecanismos alternos para la producción de energía", comenta Del Río.

Es decir, los péptidos Iztli no sólo combinaban dos actividades, la de los péptidos *hunter* y *killer*, sino también tenían una tercera actividad que llevaba a la muerte a la levadura. Esto los convertía en una "paradoja evolutiva" semejante a la propuesta en proteínas naturales con más de una función.

Estudios en animales y clínicos

Fue así como el equipo de científicos de la Universidad Nacional descubrió que los péptidos Iztli inducen un mecanismo de respuesta en la célula llamado autofagia, por medio del cual ésta se come sus mismos componentes.

La autofagia funciona como un mecanismo de reemplazo: por esa vía, un cuerpo elimina las partes que no sirven y las vuelve a producir. Esto permite entender que prolonge la vida en diferentes or-

ganismos, mejore la salud en distintas especies, como gusanos, peces, moscas y ratones, y haya mucho interés en el desarrollo de medicamentos a partir de moléculas que la inducen.

"Dado su carácter multifuncional, los péptidos Iztli podrían ayudar a aliviar algunos síntomas del envejecimiento y a tratar padecimientos asociados al envejecimiento, como el cáncer; también podrían ser útiles contra enfermedades infecciosas, como la tuberculosis, problema de salud mundial. Aunque hay varias alternativas de tratamiento, un tercio de la población del mundo es portadora de esta enfermedad y ya existen cepas resistentes a los medicamentos tradicionales", asegura Del Río.

En efecto, estudios preliminares *in vivo* en ratones de laboratorio, realizados con el grupo de trabajo del doctor Rogelio Hernández Pando, del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán", muestran que los péptidos Iztli reducen la infección producida por la bacteria de la tuberculosis (*Mycobacterium tuberculosis*).

Hasta ahora, la mayoría de los ensayos han sido en levadura y células humanas en cultivo, pero ya se han iniciado los primeros ensayos en animales de laboratorio. Una vez que obtengan los resultados, Del Río y sus colaboradores esperan obtener apoyo de alguna empresa para comenzar los estudios clínicos.

En el proyecto de péptidos Iztli multifuncionales, cuya patente ya se tramita ante el Instituto Mexicano de la Propiedad Industrial, han participado siete grupos de la UNAM, así como de la Universidad Autónoma del Estado de México (UAEM), del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" y del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Más información, en el siguiente correo electrónico: gdelrio@ifc.unam.mx

**ESFUERZO COLECTIVO**

MEDICIÓN DE LA ESTRUCTURA tridimensional de los péptidos Iztli, por cristalografía y rayos X: doctor Alfredo Torres (IFC, UNAM)

MEDICIÓN DE LA ESTRUCTURA secundaria de los péptidos con microscopio circular: doctora Georgina Garza (Facultad de Medicina, UNAM)

DETERMINACIÓN DE CONTACTOS no covalentes de los residuos de los aminoácidos de los péptidos por resonancia magnética nuclear: doctor Carlos Amero (UAEM)

MEDICIÓN DE MITOCONDRIAS aisladas y en células enteras: doctores Antonio Peña y Salvador Uribe (IFC, UNAM)

DISEÑO EXPERIMENTAL de genética y microscopía electrónica con focal para validar las actividades de los péptidos Iztli: doctor Roberto Coria (IFC, UNAM)

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD de autofagia: doctora Susana Castro (Instituto de Biotecnología, UNAM)

EVALUACIÓN DE LA ACTIVIDAD antituberculosis: doctores Rogelio Hernández Pando (Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán") y Bruno Rivas (IMSS)

ESTUDIANTES DE LA UNAM bajo la dirección del doctor Del Río

JONATHAN GABRIEL Rodríguez Plaza desarrolló su tesis de maestría y doctorado a partir de su participación en la evaluación de péptidos Iztli en levadura y ratones

ERIKA ALEJANDRA Peláez Coyotl hace su tesis de doctorado a partir del estudio de los mecanismos de autofagia inducidos por los péptidos Iztli

ZYANYA DANIELA González Sandoval hace su tesis de doctorado a partir del estudio del mecanismo de muerte inducido por los péptidos Iztli

