



# REVISTA MEXICANA DE INDUSTRIA Y SALUD

*Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio, UJED*

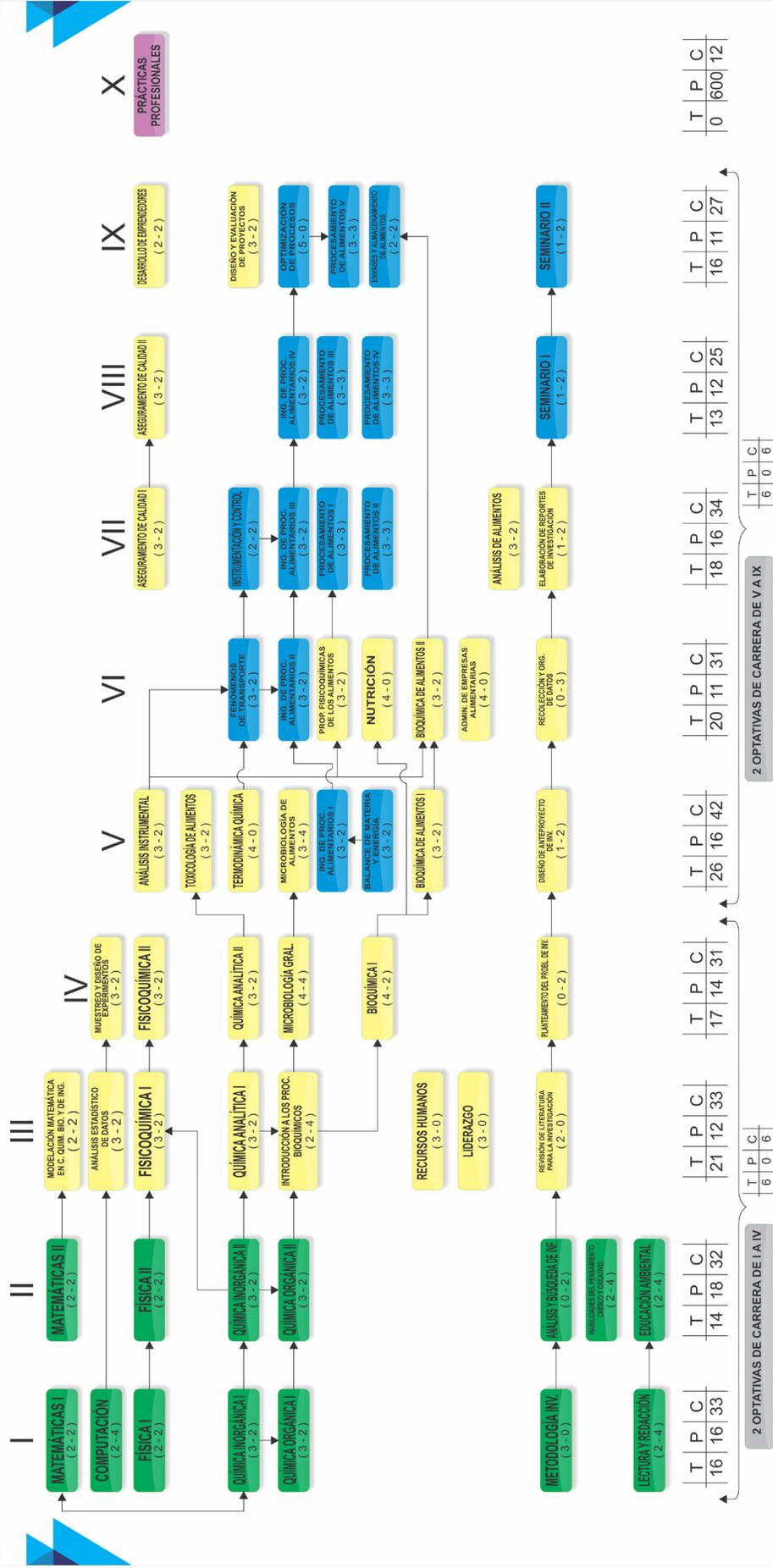


*Volumen 2  
Número 17  
Junio 2023  
ISSN: 2594-1445*



# INGENIERÍA QUÍMICA EN ALIMENTOS

## MAPA CURRICULAR



# REVISTA MEXICANA DE INDUSTRIA Y SALUD

## CINTILLO LEGAL

Revista Mexicana de Industria y Salud, año 10 No. 17 (junio - octubre), es una publicación semestral editada por la Universidad Juárez del Estado de Durango a través de la Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio ubicada en Av. Artículo 123 S/N Colonia Filadelfia Gómez Palacio, Durango. C.P. 35010. Tel (871) 715 8810 ext. 118, [www.fcqgp.ujed.mx/remdis](http://www.fcqgp.ujed.mx/remdis), [editorremdis@gmail.com](mailto:editorremdis@gmail.com), [symposiumfcqujed@gmail.com](mailto:symposiumfcqujed@gmail.com).

Editor responsable: M. C. Mónica Andrea Valdez Solana. Reserva de derechos al uso exclusivo (en trámite), ISSN 2594-1445, ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. Responsable de la última actualización de este número: Lic. Luis Antonio Montoya Jáquez, Departamento de edición y diseño de la Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio ubicado en Av. Artículo 123 S/N Col. Filadelfia Gómez Palacio, Durango. C.P. 35010, fecha de última actualización 31 de mayo de 2023.

## Consejo Editorial

Juan Pablo Pardo Vázquez  
Bioquímica; Facultad de Medicina, UNAM

Oscar Flores Herrera  
Bioquímica; Facultad de Medicina, UNAM

Erick Sierra Campos  
Biotecnología médica; Facultad de Ciencias Químicas  
Gómez Palacio, UJED

Alfredo Téllez Valencia  
Medicina molecular; Facultad de Medicina, Durango,  
UJED

Claudia Avitia Domínguez  
Medicina molecular; Facultad de Medicina, Durango,  
UJED

Jaime Héctor Gómez Zamudio  
Farmacéutica; Centro Médico Nacional, Siglo XXI

Martha Lucia Lázaro Suárez  
Farmacéutica; Centro Médico Nacional, Siglo XXI

Graciela Castro Escarpulli  
Microbiología; Depto. Bacteriología médica,  
ENCB IPN

Jorge Alberto González Merchand  
Microbiología; Dpto. Microbiología Molecular,  
ENCB IPN

**Director editorial**  
Mónica Andrea Valdez Solana

**Asistencia editorial**  
Francisco Carlos López Márquez  
Erick Sierra Campos

**Editor**  
Luis Antonio Montoya Jáquez



## Directorio Institucional

M.A. Rubén Solís Ríos  
*Rector*

M.C. Julio Gerardo Lozoya Vélez  
*Secretario General*

Dr. Jesús Espinosa Flores  
*Contralor General*

Dr. José Othón Huerta Herrera  
*Subsecretario General Académico*

Dr. Juan José Martínez García  
*Director de la Facultad de Ciencias Químicas GP*

Lic. Daisy Virginia Rivas Govea  
*Secretaria Administrativa*

M.C. Verónica Yazmín Mejía García  
*Secretaria Académica*

Dra. Concepción García Luján  
*Jefa de la División de Estudios de Posgrado e  
Investigación*

Dr. José de Jesús Alba Romero  
*Coordinador de Investigación*

Dr. José Rafael Minjares Fuentes  
*Coordinador Académico*

## Contenido

<b>EDITORIAL</b> .....	vi
<b>BIOQUÍMICA</b> .....	<b>01</b>
Proteínas del metabolismo mitocondrial como potenciales biomarcadores y sitios de intervención terapéutica en cánceres metastásicos.....	2
Robledo-Cadena Diana Xochiquetzal, Silvia Cecilia Pacheco-Velázquez, Jorge Luis Vargas- Navarro, Joaquín Alberto Padilla-Flores, Rafael Moreno-Sánchez, Sara Rodríguez-Enríquez.	
Propiedades antitumorales del péptido WQGNQ de la cromoproteína rosa del hongo ostra ( <i>Pleurotus salmoneostramineus</i> ) por análisis <i>in silico</i> .....	16
Valdez Solana Mónica A, Aguilera Ortiz Miguel, Meza Velázquez Jorge A, Sierra Campos Erick	
<b>ALIMENTOS</b> .....	<b>26</b>
Contenido de ácido ascórbico en fresa ( <i>Fragaria vesca</i> ) producida con soluciones nutritivas con combinaciones de nitrógeno y potasio .....	27
Luna-Zapién, E.A., Fortis-Hernández, M., Meza-Velázquez, J.A., Sierra-Campos, E., Aguilar-Ortiz, M., Esparza-Rivera, J.R.	
<b>QUÍMICA FARMACÉUTICA Y CLÍNICA</b> .....	<b>35</b>
Digestión <i>in silico</i> de alérgenos en 4 especies comestibles de Magnoliophyta y motivos secuenciales en péptidos como marcadores de reactividad cruzada.....	36
Corral Guerrero Iván A., Valdez-Solana Mónica A., Sierra-Campos Erick.	
<b>CIENCIAS BIOMÉDICAS</b> .....	<b>47</b>
Síntomas neurocognitivos en el síndrome post-COVID-19: una revisión .....	48
Arroyo-Quiroz Carmen, García Moncada Jocelyn y Alavez Silvestre.	
Primer caso Lophomoniasis pulmonar en el norte de México, Caso Clínico.....	59
Alba-Romero José de Jesús, Sánchez-Manzano Rosa María, Puente-Pérez Abraham Enrique, Alba-Romero Damiri Lizeth, Calleros-Ricón Esperanza Yasmín, Hernández-González Sandra Isabel, Martínez-Romero Aurora.	

## Editorial

### *¿Qué engloba la farmacología?*

La palabra farmacología proviene de las raíces grecolatinas de los términos pharmakon (fármaco) y logos (estudio). lo que indica que esta rama de la ciencia se centra en el estudio de cómo los fármacos (drogas) afectan al organismo vivo una vez que ingresan para tratar o controlar una enfermedad o trastorno. Estos medicamentos son una parte importante de la vida cotidiana, y sus usos van desde aliviar un dolor de cabeza hasta bajar la presión arterial o los niveles de glucosa y colesterol. Por lo cual se incluyen una gran variedad de compuestos disponibles de forma libre como suplementos dietéticos o herbales hasta aquellos disponibles únicamente con receta médica.

El día de hoy, la farmacología es importante debido a la acumulación de conocimientos durante generaciones de la farmacognosia. Los fármacos se obtienen en parte de plantas, minerales o animales y no requieren un tratamiento complicado, simplemente se recolectan, se secan o se maceran con alcohol. Además, se busca purificar el compuesto activo que tiene el efecto específico cuando se utilizan procesos de extracción más complejos o se realiza una síntesis química. Como resultado, se ha desarrollado un mejor conocimiento de cómo actúan estos compuestos en la fisiología y bioquímica de un organismo vivo (farmacodinamia), lo que ha permitido una mejor aplicación de estas sustancias en la clínica. Por tanto, la comprensión de la absorción, distribución, metabolismo, excreción y toxicología se ha mejorado para entender los efectos de dosis y tiempos de tratamiento, lo que mejora en gran medida la administración adecuada de un fármaco disminuyendo en lo más posible algunos de los efectos secundarios. Adicionalmente, la toxicología está estrechamente relacionada con la química legal, que implica un seguimiento en el campo de la criminalística y la medicina industrial, que facilita el seguimiento y el cuidado de la exposición de los empleados a sustancias peligrosas en el lugar de trabajo.

A lo largo del tiempo se han creado otras ramas relacionadas con la farmacia con la finalidad de mejorar la calidad de vida de las personas que consumen un medicamento, por ejemplo, la farmacovigilancia que incluyen diversos métodos para identificar y valorar el riesgo que tiene el uso agudo o crónico en la población, mientras que la biofarmacia busca mejorar la formulación de los medicamentos con la finalidad de que la farmacodinamia y farmacocinética se optimicen. La farmacología molecular se encarga de estudiar las interacciones de la estructura química del fármaco con la proteína que tiene efecto para mejorar o inhibir la actividad biológica utilizando modelos animales o actualmente el modelado in silico (usando métodos computacionales o plataformas en línea), lo que permite optimizar la síntesis química y predecir otras estructuras químicas con mejores acciones farmacológicas y menos efectos secundarios. Por otro lado, la farmacogenética, aunque menos conocida se vuelve importante al estudiar como alteraciones genéticas transmitidas por la herencia pueden afectar la eficacia de los fármacos, lo que permite desarrollar métodos que permitan diagnosticar estas alteraciones antes de administrar el medicamento y que la dosis sea la más adecuada para esta parte de la población.

*M.C. Mónica Andrea Valdez Solana*

*Profesora Investigadora*

*Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio, UJED*



**Universidad Juárez del Estado  
de Durango**



**Facultad de Ciencias Químicas  
Gómez Palacio**

## **MISIÓN**

Formar personas competentes en el área de ciencias químicas, con sentido humano, científico y social que propicien el bienestar regional, estatal y nacional.

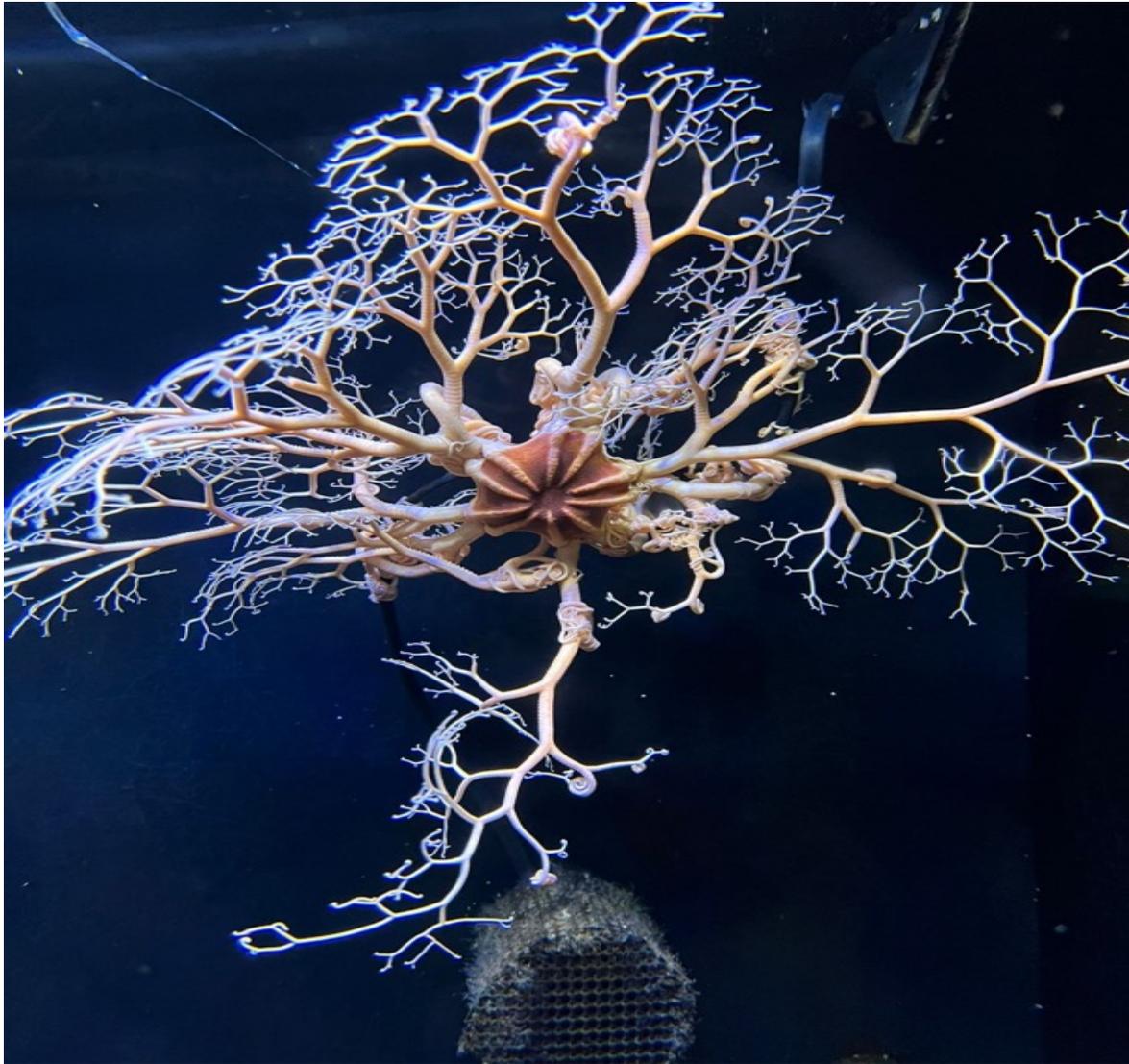
## **VISIÓN**

Ser una facultad adaptable a las circunstancias nacionales y globales ofreciendo programas educativos de calidad, con personal docente y administrativo competente a través de la actualización dinámica en un ambiente armónico

# BIOQUÍMICA

(Bioenergética, proteínas, metabolismo, productos bioactivos)

---



*“¡Eureka! Lo encontré”.*  
*Arquimides (285 – 212 a. C.); matemático, físico e inventor griego.*

# Proteínas del metabolismo mitocondrial como potenciales biomarcadores y sitios de intervención terapéutica en cánceres metastásicos

Metabolism proteins as potential biomarkers and sites of therapeutic intervention in metastatic cancers

<sup>1,2</sup>Robledo-Cadena Diana Xochiquetzal, <sup>1</sup>Silvia Cecilia Pacheco-Velázquez, <sup>1</sup>Jorge Luis Vargas-Navarro, <sup>3</sup>Joaquín Alberto Padilla-Flores, <sup>3</sup>Rafael Moreno-Sánchez, <sup>4\*</sup>Sara Rodríguez-Enríquez

<sup>1</sup>Departamento de Bioquímica. Instituto Nacional de Cardiología. Juan Badiano No. 1. Col.Sección XVI. 14080. Ciudad de México, México.

<sup>2</sup>Posgrado en Ciencias Biológicas. Universidad Nacional Autónoma de México. Coyoacán. 04510. Ciudad de México, México.

<sup>3</sup>Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México.Carrera de Biología. Los Reyes Ixtacala, Hab Los Reyes Ixtacala Barrio de los Árboles/Barrio de los Héroe, Tlalnepantla. 54090. México.

<sup>4</sup>Facultad de Estudios Superiores Iztacala. Universidad Nacional Autónoma de México.Carrera de Medicina. Los Reyes Ixtacala, Hab Los Reyes Ixtacala Barrio de los Árboles/Barrio de los Héroe, Tlalnepantla. 54090. México

\*Email: [saren960104@hotmail.com](mailto:saren960104@hotmail.com). [sara.rodriguez@iztacala.unam.mx](mailto:sara.rodriguez@iztacala.unam.mx)

## RESUMEN

La acelerada glucólisis aeróbica es una de las modificaciones metabólicas del cáncer asociada al proceso de malignidad y proliferación tumoral. Recientemente se ha determinado que, aunque la glucólisis es la vía energética más estudiada en esta patología, el ATP requerido para impulsar los procesos asociados con el desarrollo del cáncer procede principalmente de la fosforilación oxidativa (FO, i.e., proceso catabólico mitocondrial). En este sentido, los contenidos de ARNm y de proteína de las enzimas y transportadores de la FO, entre los que se encuentra el ciclo de Krebs, la cadena transportadora de electrones, la  $\beta$ -oxidación, la glutaminólisis, el metabolismo de acetato y de los cuerpos cetónicos, están modificados en las células cancerosas comparados con las células no-cancerosas. Al igual que las enzimas/proteínas de la glucólisis, el contenido de las enzimas/transportadores de la FO también se encuentra regulado por factores transcripcionales (oncogenes, genes supresores de tumor) que aumentan o disminuyen su expresión génica y contenido proteico, favoreciendo la adaptación celular al microambiente tumoral y promoviendo sus procesos de invasión. En esta revisión analizamos los cambios a nivel de ARNm, contenido de proteína, y actividades de las enzimas y transportadores de la FO en diferentes tipos de cáncer. El estudio ómico del contenido de estas proteínas mitocondriales puede permitir establecer su potencial uso como nuevos biomarcadores para la detección temprana del cáncer y para el desarrollo de

nuevas terapias dirigidas contra la mitocondria tumoral.

**Palabras clave:** Biomarcador metabólico, fosforilación oxidativa, mitocondria tumoral, proteínas mitocondriales, terapia anti-mitocondrial

**Abreviaciones:** ACO, aconitasa; ACoADHs, Acil CoA deshidrogenasas; ARNm; ácido ribonucleico mensajero; ATPS, ATP sintetasa; 3BrPyr, 3-bromopiruvato; CS, citrato sintasa; FO, fosforilación oxidativa; GA, glutaminasa; GDH, glutamato deshidrogenasa; IAA, iodoacetato; IHQ, ensayo de inmunohistoquímica; MCTS, esferoides multicelulares tumorales; SDH, succinato deshidrogenasa; WB, western blot; 2DG, 2-desoxiglucosa.

## ABSTRACT

One of the main metabolic changes in cancer cells is an enhanced aerobic glycolysis, which is associated with tumor malignancy and proliferation. It has recently been determined that, although glycolysis is the most studied cancer energy metabolism pathway, the required ATP for driving cancer development may derived mainly from oxidative phosphorylation (OxPhos). In this regard, the levels of mRNA and protein of the OxPhos enzymes and transporters are indeed altered in cancer cells, in comparison to non-cancer cells. It is recalled that the Krebs cycle, electron transfer chain,  $\beta$ -oxidation,

glutaminolysis, and the acetate and ketone bodies metabolism are included in OxPhos as the oxidative branch of the pathway. Similar to the glycolysis enzymes/proteins, the OxPhos enzyme/transporter levels are also under tight regulation by transcriptional factors (oncogenes, tumor suppressor genes), which affect their expression and protein contents favoring cell adaptation to the tumor microenvironment promoting migration, invasion and immune response evasion. In the present paper, the changes in the mRNA, protein and activity of the OxPhos enzymes and transporters are analyzed in different cancer cell types and tumors. The now fashionable “omics” analysis of the mitochondrial protein levels may allow establishing their potential use as novel cancer biomarkers for early detection and for envision new therapies targeting cancer mitochondria.

**Keywords:** Metabolic biomarker, oxidative phosphorylation, tumor mitochondria, mitochondrial proteins, anti-mitochondrial therapy

## INTRODUCCION

A pesar del surgimiento reciente de terapias sofisticadas dirigidas contra el cáncer, la mortalidad de los pacientes con esta enfermedad incrementó del 6 al 14% en los últimos 10 años (OMS, 2018), lo cual se debe al menos de manera parcial a la carencia de herramientas confiables de una detección temprana de la enfermedad. Por lo tanto, la identificación de biomarcadores y terapias complementarias a las ya existentes surge como una necesidad urgente en el tratamiento clínico del cáncer (Slodkowska et al., 2009).

En 1956, Otto Warburg publicó en Inglés sus datos generados 35 años atrás pero comunicados en Alemán acerca de que los tumores malignos mantienen una velocidad glucolítica mayor (10 a 15 veces) que la determinada en las células no cancerosas (Warburg, 1956). Por lo anterior, se hipotetizó que la aceleración de la glucólisis sostiene el suministro del ATP requerido para que la célula cancerosa realice sus funciones celulares básicas, y asumiendo que la fosforilación oxidativa (FO) que se realiza en la mitocondria, es disfuncional. A partir de esta premisa, la mayoría de los estudios sobre el metabolismo del cáncer se centraron en la identificación de biomarcadores glucolíticos y en su posible inhibición para abatir el crecimiento tumoral. En este sentido, está documentado que diferentes tejidos cancerosos (mama, hígado, páncreas, piel, colon, estómago, ovario y cervix) tienen contenidos más altos de los ARNm de diferentes

enzimas glucolíticas. Ejemplos de lo anterior son el transportador de glucosa (GLUT), la hexocinasa (HK), la hexosa fosfato isomerasa (HPI), la fosfofructocinasa tipo 1 (PFK-1), la aldolasa (ALDO), la triosa fosfato isomerasa (TPI), la gliceraldehído 3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH), la piruvato cinasa (PYK), la enolasa (ENO), y la lactato deshidrogenasa (LDH) (Cantanaria et al., 2001; Koukourakis et al. 2003, 2006; Altenberg and Greulich, 2004; Goldman et al. 2006).

Estas observaciones condujeron a proponer a las proteínas glucolíticas y la misma glucólisis como potenciales biomarcadores metabólicos del cáncer (Sun et al., 2016; Schofield et al., 2020). De hecho, el aumento en la vía glucolítica tumoral se ha considerado en la clínica como un sensor del desarrollo de varios tipos de cáncer. Así, estos hallazgos han tenido una repercusión y aplicación clínica. Por ejemplo, la tomografía por emisión de positrones de la sonda  $2^{18}$ fluoro, 2-desoxi-D-glucosa acoplada a la tomografía computarizada (FDG-PET/CT) es capaz de localizar diferentes tipos de cánceres humanos como son pulmón, mama, esófago que se han documentado como dependientes del metabolismo glucolítico (Sun et al., 2016).

Sin embargo, la FDG-PET/CT solo identifica el sitio donde se desarrolla el cáncer primario en un 20 a 40% de los casos (Pavlidis et al., 2003). Además, esta técnica es inespecífica ya que diferentes órganos sanos como el cerebro, y en enfermedades inflamatorias, pueden internalizar la sonda debido a su alta capacidad para consumir glucosa, resultando en un falso positivo (Ozeki et al., 2011).

Aunque no existen inhibidores específicos para cada una de estas proteínas glucolíticas, se han diseñado estrategias utilizando como inhibidores de la vía glucolítica a la 2-desoxiglucosa (2DG), el 3-bromopiruvato (3BrPyr), el iodoacetato (IAA) y el gosispol. Sin embargo, las altas dosis que se requiere administrar de estos compuestos, aunado a su inespecificidad (la 2DG induce una glucosilación generalizada de proteínas; el 3BrPyr y el IAA son agentes acilantes generalizados; y el gosispol es un análogo de las coenzimas  $NAD^+$  y  $NADP^+$ ), tienen efectos letales sobre las células no cancerosas provocando efectos secundarios adversos en pacientes con cáncer (Landau et al., 1958; Pan et al., 2016; He et al., 2017).

En los últimos años, la investigación en cáncer se ha centrado en la identificación de proteínas metabólicas cuyo contenido en el tejido canceroso sea significativamente

diferente al encontrado en tejidos no cancerosos. A este respecto, diferentes grupos de investigación, incluyendo el nuestro, han demostrado que la mitocondria de la célula cancerosa es funcional (Pacheco-Velázquez et al., 2018; Rodríguez-Enríquez et al., 2009; Zu & Guppy, 2004) y suministra el ATP requerido para numerosos procesos celulares incluyendo la metástasis y la proliferación celular (Pacheco-Velázquez et al., 2018). La alta tasa de respiración mitocondrial en estos cánceres oxidativos genera una diferencia de potencial transmembranal mitocondrial interior negativo ( $\Delta\psi_m$ ) mayor (25-30%) *vs.* mitocondrias de células no cancerosas. En consecuencia, algunos cationes lipofílicos como las casiopeinas se internalizan en mucha mayor cantidad dentro de la mitocondria cancerosa aumentando su concentración intramitocondrial e inhibiendo enzimas importantes del metabolismo y función mitocondrial como son la piruvato deshidrogenasa (PDH), la 2-oxoglutarato deshidrogenasa (2-OGDH) y la succinato deshidrogenasa (SDH). Interesantemente, las concentraciones empleadas de casiopeina (<2  $\mu\text{M}$ ) requeridas para disminuir la respiración y el crecimiento tumoral no tiene efecto sobre las células no cancerosas (Rodríguez-Enríquez et al., 2006).

En modelos más fisiológicos como los esferoides multicelulares tumorales (MCTS) de HeLa, el suministro de ATP para la proliferación y crecimiento inicial del esferoide depende principalmente de la FO (60%). Por el contrario, en etapas avanzadas de crecimiento (diámetros mayores a 500  $\mu\text{m}$  y generación de un centro necroapoptótico) la glucólisis es la que abastece principalmente la demanda de ATP (80%) (Rodríguez-Enríquez et al., 2008). Sin embargo, a pesar de que los MCTS tienen una alta dependencia del metabolismo glucolítico, el crecimiento tumoral no se inhibe en su totalidad con inhibidores dirigidos a esta vía (2-desoxiglucosa, gosispol). Nuestros hallazgos demostraron que el aporte de ATP por parte de la mitocondria es esencial para el crecimiento y maduración del esferoide tumoral (Robledo-Cadena et al., 2020).

Este conocimiento sobre el metabolismo mitocondrial en células cancerosas proporciona información esencial para la identificación de algunas proteínas mitocondriales como potenciales biomarcadores de cáncer y por lo tanto, abre la posibilidad de considerarlas como un posible blanco terapéutico. Esto con la intención de que en un futuro se diseñen fármacos específicos dirigidos a estas proteínas para bloquear el crecimiento tumoral.

## PROTEINAS DEL METABOLISMO MITOCONDRIAL COMO POTENCIALES BIOMARCADORES EN EL DESARROLLO DE NUEVAS ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS CONTRA CÁNCERES METASTÁSICOS

### Proteínas de la Fosforilación Oxidativa (FO)

Algunos estudios sugieren que el aumento o disminución en el contenido de algunas proteínas involucradas en la FO puede distinguir entre un tejido canceroso y uno no canceroso (Solani et al., 2011). Sin embargo, el análisis proteómico (*i.e.*, western-Blot o inmunohistoquímica, o usando la espectrometría de masas) asume que la proteína en cuestión está activa porque no se detectan (a) plegamientos anormales en la proteína y/o (b) modificaciones post-traduccionales (fosforilación, metilación, frenilación) que regulan la actividad de las proteínas y su función celular (Lim et al., 2010). Por lo tanto, la simple inspección del contenido de proteínas puede dar lugar a falsas interpretaciones que conduzcan al desarrollo de estrategias anticancerígenas poco exitosas.

Un análisis exhaustivo de la literatura reciente reveló que la mayoría de los casos donde se determina la expresión génica (niveles de ARNm) o la cantidad de proteína, no se obtiene una correlación estrecha entre los contenidos de ARNm y proteína con las actividades enzimáticas y velocidades de las vías metabólicas donde se encuentran dichas enzimas/genes (Moreno-Sánchez et al., 2016). Por ejemplo, la expresión del ARNm del complejo I de la cadena respiratoria (ND1) y de la enzima del ciclo de Krebs 2-OGDH aumentó 0.1-13 veces en las células HeLa expuestas por 24 h a una condición de hipoxia severa (0.1%) donde la FO disminuyó drásticamente. Sin embargo, la actividad de ND1, así como el contenido de la proteína 2-OGDH medido por análisis western-blot no se modificó (Rodríguez-Enríquez et al., 2010). Por lo tanto, para alcanzar un entendimiento cabal a nivel mecanístico de los procesos biológicos y así evitar sobre-interpretaciones de los datos es esencial realizar, en paralelo a la determinación de los contenidos de ARNm y proteína, la evaluación experimental de la función estudiada, tanto a nivel local midiendo las actividades individuales de cada enzima participante, como a nivel sistémico valorando el desempeño de las vías metabólicas (flujos) de interés.

Aunque en la mayoría de los estudios, este análisis global no se lleva a cabo, la identificación de proteínas del metabolismo energético como biomarcadores metabólicos y posibles sitios susceptibles de intervención terapéutica es ahora una necesidad urgente en la práctica oncológica clínica. Debido a que la función mitocondrial también es esencial para los órganos altamente oxidativos como corazón y cerebro (Hall et al., 2012), la

identificación de sitios terapéuticos para el cáncer y la selección de fármacos apropiados son tareas de suma importancia que a través de la investigación científica se pueden alcanzar; de lo contrario, los medicamentos usados contra esta enfermedad serán extremadamente tóxicos y letales para las células no cancerosas, y tendrán una aplicación clínica limitada, como ocurre actualmente con las drogas antineoplásicas canónicas.

**Tabla 1.** Aumento en los Contenidos de ARNm y proteína, y actividad enzimática de algunas proteínas y enzimas mitocondriales en diferentes tipos de cánceres humanos

Enzima	Tejido de origen	Modelo	Parámetro	Relación	Referencia
<i>Ciclo de Krebs</i>					
CS	Próstata	Biopsias	ARNm	↑ 2 veces (vs. tejido no tumoral)	Cai et al., 2020
			Proteína (WB)	↑ 2-5 veces (vs. tejido no tumoral)	
	Proteína (IHQ)	↑ 1.5 veces (vs. tejido no tumoral)			
Páncreas	Biopsias	Actividad enzimática	↑ 2 veces (vs. tejido no tumoral)	Schlichtholz et al., 2005	
<i>Cadena transportadora de electrones</i>					
Complejo I	Gástrico	Biopsias	ARNm	↑ 1.5 veces (vs. tejido no tumoral)	Ma et al., 2012
Complejo IV	Gástrico	Biopsias	ARNm	↑ 2.5 veces (vs. tejido no tumoral)	Ma et al., 2012
<i>Glutaminólisis</i>					
GA	Colon, esófago, estómago, hígado, cabeza y cuello	Biopsias	ARNm	↑ 1-2 veces (vs. tejido no tumoral)	Xiang et al., 2019
	Colorrectal		Proteína (IHQ)	↑ 40-80 veces (vs. tejido no tumoral)	
			Proteína (WB)	↑ 6 veces (vs. tejido no tumoral)	Huang et al., 2014
GDH	Colorrectal	Células RKO, LoVo, DLD-1,	ARNm	↑ 3 veces (vs. Línea celular de colon normal NCM460)	Liu et al., 2015
		HCT-116, SW480			
		Biopsias	Proteína (WB, IHQ)	↑ 4-54 veces (vs. tejido no tumoral)	
<i>β-oxidación</i>					
ACoADH	Mama	Biopsias	ARNm	↑ 5 veces (vs. tejido no tumoral)	Yu et al., 2019
	Esófago		Proteína (WB)	↑ 2-12.5 veces (vs. tejido no tumoral)	Yu et al., 2018
ECoAH	Páncreas	Biopsias	Proteína (IHQ)	↑ 2 veces (vs. tejido no tumoral)	Takadate et al., 2013
	Colorrectal	Biopsias	ARNm	↑ 1-10 veces (vs. tejido no tumoral)	Yeh et al., 2006
	Riñón	Biopsias	Proteína (WB)	↑ 10 veces (vs. tejido no tumoral)	Hwa et al., 2005
Tiolasa	Leucemia	Líneas celulares KG-1*, K562, Molm14, HEL, EOL-1	Actividad enzimática	↑ 2.5-3 veces (vs. Línea celular de leucemia normal EL-1)	Fan et al., 2016
	Pulmón	Líneas celulares H1299, A549, H292,		↑ 0.5-1 vez (vs. Línea celular de pulmón normal BEAS-2B)	
		H157, H596, EK VX			
	Cabeza y cuello	Líneas celulares 15*, 37b, Tu212, 212LN, Tu 686, UMSCC1, UDSCC2, UMSCC47, 93-Vu147T		↑ 0.5-2.5 veces (vs. Línea celular de cabeza y cuello normal HOK)	
	Próstata	Líneas celulares Du145, PC3		↑ 3 veces (vs. Línea celular de próstata normal PZ-HPV-7 y RWPEI)	
	Ovario	Líneas celulares OC-314, SKOV-3, A2780, IGROV-1	ARNm	↑ 15-30 veces (vs. Línea celular de ovario normal H-6036)	Ayyagari et al., 2020
			Proteína (WB)	↑ 2.5-4.5 veces (vs. Línea celular de ovario normal H-6036)	

Abreviaciones: ACoADH, acil CoA deshidrogenasa; CS, citrato sintetasa; ECoAH, enoil CoA hidratasa; GA, glutaminasa; GDH, glutamato deshidrogenasa; IHQ, ensayo de inmunohistoquímica; SDH, succinato deshidrogenasa; Tiolasa, Acil-CoA acetiltransferasa; WB, western blot.

## Proteínas del Ciclo de Krebs, ciclo del citrato o ciclo de los ácidos tricarbónicos

### Citrato sintasa (CS)

CS cataliza la reacción de condensación del residuo de acetato de acetil coenzima A con una molécula de oxaloacetato para formar citrato. La expresión génica (ARNm) y el contenido de proteína se encuentran aumentados en biopsias de cánceres de próstata y de páncreas *vs.* biopsias de tejido sano (**Tabla 1**) (Schlichtholz et al., 2005; Cai et al., 2020). En cambio, una disminución de la actividad de la CS es útil para distinguir a los meningiomas benignos, atípicos y anaplásicos, del tejido normal (actividad de 19-43 *vs.* 67 mU/mg, respectivamente) (**Tabla 2**) (Herting et al., 2003). Al parecer la regulación del contenido de la CS está ligado a la expresión de varios factores transcripcionales como STAT-3, STAT-5, ROR $\alpha$  que se encuentran sobre expresados en varios tipos de cánceres metastásicos (Crumbley et al., 2012; MacPherson et al., 2017). También se sabe que en células cancerosas de colon la CS es susceptible de modificaciones post-traduccionales como la succinilación (donde un grupo succinilo se agrega a un residuo de lisina de la proteína). En este sentido se ha demostrado que la CS se encuentra hipersuccinilada e inactiva en cáncer de colon. Sin embargo, la elevada actividad de la SIRT5 (la cual es una desacetilasa de proteínas localizada en la matriz mitocondrial) tumoral podría eliminar los grupos succinilo de la CS aumentando su actividad (Ren et al., 2020).

### Aconitasa (ACO)

La enzima ACO cataliza la interconversión de citrato a isocitrato. La expresión de ACO está disminuida en cáncer gástrico y de mama ER+ y triple negativo (**Tabla 2, Figura 1**) *vs.* células no cancerosas (Wang et al., 2013; Ciccarone et al., 2020). En la clínica, la baja expresión de ACO (<40%) se ha asociado con un estadio clínico avanzado en cáncer de estómago y con un tiempo de supervivencia menor (hasta 5 años) *vs.* pacientes con cáncer de estómago donde se encuentran mayor expresión de esta enzima (Wang et al., 2013). En cáncer de próstata el factor transcripcional YY1 (Yin Yang 1) se une a ACO modulando positivamente su expresión dando lugar a un aumento en la FO. De hecho, se demostró que la inhibición de la expresión de YY1 disminuye la expresión de los genes de varias enzimas del metabolismo energético en varias líneas de cáncer de próstata (Park et al., 2017). También se ha demostrado que el factor transcripcional mTOR, involucrado en la activación de la biogénesis mitocondrial a través de la estabilización de PGC-1 $\alpha$  en cáncer de riñón (de la Cruz López et al., 2019), promueve la activación de YY1 a través del eje YY1-PGC-1 $\alpha$ , favoreciendo el metabolismo mitocondrial para la síntesis de ATP (Cunningham et al., 2007).

### Succinato deshidrogenasa (SDH)

SDH cataliza la oxidación de succinato a fumarato con la producción de FADH<sub>2</sub>. Se ha reportado una disminución del 20-90% en la actividad de SDH en meningiomas atípicos, anaplásicos y en cánceres de mama ER+ y triple negativo *vs.* tejido no canceroso (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Disminución en los contenidos de ARNm y proteína, y actividad enzimática de algunas proteínas y enzimas mitocondriales en diferentes tipos de cánceres humanos

Enzima	Tejido de origen	Modelo	Parámetro	Relación	Referencia
<i>Ciclo de Krebs</i>					
ACO	Estómago	Biopsia	ARNm Proteína (WB)	↓ 50% (vs. tejido no tumoral)	Wang et al., 2013
	Mama	Líneas celulares MCF-7, HCC1187, HCC1143, MDA-MB-231, MDA-MB-157	Proteína (WB)	↓ 50-80% (vs. Línea celular de mama normal MCF10A)	Ciccarone et al., 2020
SDH	Mama	Líneas celulares MCF-7, T47D, MDA-MB-231		↓ 20-60% (vs. Línea celular de mama normal MCF12A)	Owens et al., 2011
		MCF-7, T47D, MDA-MB-231	Actividad enzimática	↓ 80-85% (vs. Línea celular de mama normal MCF12A)	
	Riñón	Biopsias	Proteína (IHQ)	↓ 50-90% (vs. tejido no tumoral)	Williamson et al., 2015
	Cerebro	Biopsias	Actividad enzimática	47-53% (vs. tejido no tumoral)	Herting et al., 2003
<i>Cadena transportadora de electrones</i>					
Complejo I	Ovario	Biopsias	Proteína (IHQ)	↓ 50% (vs. tejido no tumoral)	Wang et al., 2013
	Mama	MCF-7, T47D, MDA-MB-231	Proteína (WB)	↓ 30-50% (vs. Línea celular de mama normal MCF12A)	Owens et al., 2011
		MCF-7, T47D, SKBr3, MDA-MB-231	Actividad enzimática	↓ 10-90% (vs. Línea celular de mama normal MCF12A)	
Complejo IV	Mama	MCF-7, T47D, SKBr3, MDA-MB-231	Proteína (WB)	↓ 40-70% (vs. Línea celular de mama normal MCF12A)	
		MCF-7, T47D, MDA-MB-231	Actividad enzimática	↓ 30-99% (vs. Línea celular de mama normal MCF12A)	
	Cerebro	Biopsias	Actividad enzimática	↓ 48-65% (vs. tejido no tumoral)	Herting et al., 2003
ATPS	Mama	Biopsias	Proteína (WB)	↓ 15% (vs. tejido no tumoral)	Pacheco-Velázquez et al., 2014
		MCF-7, SKBr3, MDA-MB-231		↓ 50-60% (vs. Línea celular de mama normal MCF12A)	Owens et al., 2011
		MCF-7, MDA-MB-231	Actividad enzimática	↓ 10-90% (vs. Línea celular de mama normal MCF12A)	
<i>Glutaminólisis</i>					
GA	Mama	Biopsias	Proteína (WB)	↓ 50% (vs. tejido no tumoral)	Pacheco-Velázquez et al., 2014
<i>β-oxidación</i>					
ACoADH	Mama	Biopsias	Proteína (WB)	↓ 40% (vs. tejido no tumoral)	Rodríguez-Enríquez et al., 2015
	Colorrectal		ARNm	↓ 25% (vs. tejido no tumoral)	Wu et al., 2021

Abreviaciones: ACO, aconitasa; ACoADH, acil CoA deshidrogenasa; ATPS, ATP sintetasa; GA, glutaminasa; IHQ, ensayo de inmunohistoquímica; SDH, succinato deshidrogenasa; WB, western blot.

(Herting et al., 2003; Owens et al., 2011). Diferentes mutaciones en la isoforma B de la SDH se asocian con cánceres (feocromocitomas y los paragangliomas) con alto índice de metástasis (79%) *vs.* pacientes que no presentan mutaciones en la SDH (Venkatesan et al., 2011; Smestad et al., 2019). Al parecer, la translocación del factor transcripcional MAML-3 al núcleo regula el contenido y actividad de las isoformas mutadas de la SDH (Smestad et al., 2019).

### Malato deshidrogenasa (MDH)

Las 2 isoformas (mitocondrial y citosólica) de la MDH catalizan la oxidación reversible de malato a oxaloacetato con la producción de NADH. En cáncer de riñón el contenido de la MDH es menor *vs.* biopsias de tejido sano (**Tabla 2**) (Aggarwal et al., 2021). En otros tipos de cáncer como el de pulmón y de mamá ER+, el ARNm y la actividad de la MDH está aumentada de 1 a 9 veces (**Tabla 1**) (Zhang et al., 2017; Mansouri et al., 2017; Ma et al., 2021).

### Proteínas de la Cadena Respiratoria o Cadena Transportadora de Electrones

NADH: ubiquinona oxidoreductasa, NADH deshidrogenasa, Complejo I de la cadena respiratoria.

La NADH deshidrogenasa cataliza la transferencia de electrones del NADH a la coenzima Q10 (CoQ10). Este es el complejo respiratorio más grande con 42 subunidades y un peso molecular mayor a 500,000 Da. El contenido de proteína y la actividad enzimática del complejo I disminuyen significativamente en el adenocarcinoma de ovario seroso y en los cánceres de mamá HER2+, ER+ y triple negativo (**Tabla 2**) (Owens et al., 2011; Wang et al., 2013), correlacionando con una supervivencia libre de la enfermedad menor a 5 años del 44% (Wang et al., 2013). Por otro lado, el complejo I se encuentra sobre expresado en cáncer gástrico (**Tabla 1**) (Ma et al., 2012). En pacientes con leucemia mieloide aguda con mutaciones en la NADH deshidrogenasa mantienen una supervivencia libre de enfermedad más prolongada (hasta 12 años) que los pacientes con NADH deshidrogenasa sin mutaciones (Damm et al., 2012), indicando que las mutaciones contribuyen a la progresión de la enfermedad y podrían ser importantes para el desarrollo de terapias biológicas.

El factor transcripcional p53 en condiciones de normoxia (21% O<sub>2</sub>) promueve un aumento substancial de 2 veces en el contenido de NADH deshidrogenasa

(Rodríguez-Enríquez et al., 2019), lo que se asocia a una estimulación de la FO y del potencial eléctrico transmembranal mitocondrial de 3 veces en células HeLa sobre expresantes de p53 (Hernández-Reséndiz et al., 2015). También el factor transcripcional NRF1 (*Nuclear Respiratory Factor 1* por sus siglas en inglés) promueve la actividad promotora de genes involucrados en la función mitocondrial como la NADH deshidrogenasa y el complejo bc1 o complejo respiratorio III (Evans & Scarpulla, 1990). En carcinoma de vejiga de humano T24, el factor transcripcional STAT3 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 3* por sus siglas en inglés) también promueve un aumento en la actividad de la NADH deshidrogenasa del 40-80% favoreciendo el aumento en el flujo de FO del 70% (Rodríguez-Enríquez et al., 2019).

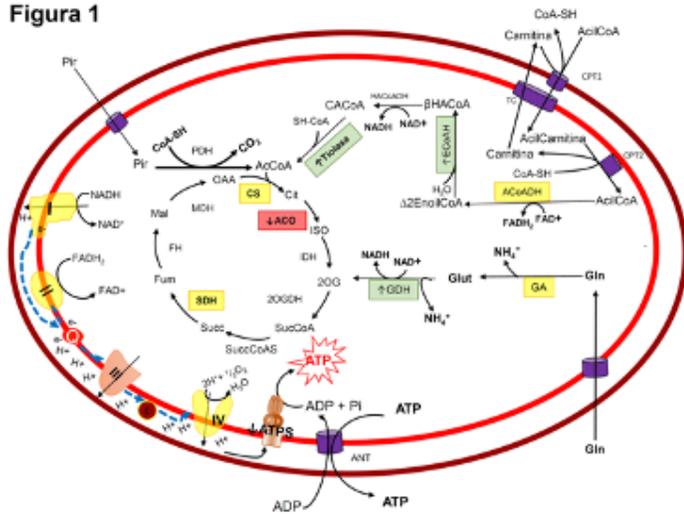
### Citocromo c oxidasa (COX), Complejo IV de la cadena respiratoria

El complejo IV cataliza la transferencia de 4 electrones del citocromo c a una molécula de oxígeno, lo que convierte el oxígeno molecular en agua; además transloca o “bombea” cuatro protones de la matriz mitocondrial al espacio intermembranal a través de la membrana interna mitocondrial. La disminución drástica en el contenido de proteína y en la actividad de COX es útil para distinguir a los meningiomas atípicos, anaplásicos (18-27 mU/mg) y a los cánceres de mamá ER+, HER2+ y triple negativo *vs.* sus respectivos tejidos sanos (**Tabla 2**) (Herting et al., 2003; Owens et al., 2011). Por el contrario, en el cáncer gástrico el ARNm de COX está aumentado *vs.* tejidos no cancerosos (**Tabla 1**) (Ma et al., 2012). En el cáncer colorrectal (CRC), mutaciones en COX se asocian con una mayor probabilidad de desarrollar metástasis hacia los ganglios linfáticos (Lascorz et al., 2012). En el adenocarcinoma de Barrett, el alto contenido de COX (> 50% por IHQ) se asocia con una mayor supervivencia (hasta el 50%) para el paciente con cáncer de esófago (Elsner et al., 2012). En varios tipos de cáncer (RCC4, HeLa, Hep 3B, A495, y HCT11) expuestos a hipoxia moderada (1% O<sub>2</sub>) durante 24 horas el contenido del ARNm de COX aumenta 2 veces, lo cual se asocia a la presencia de HIF-1 $\alpha$  (Fukuda et al., 2007). También otros factores transcripcionales como YY-1 (Seelan et al., 1997), PPARs (Peroxisome Proliferator Activated Receptors), H-Ras y PTEN regulan positivamente el contenido de ARNm, proteína y actividad de COX en diferentes carcinomas de humano (Rodríguez-Enríquez et al., 2019).

## ATP sintetasa (ATPS)

La ATPS es la enzima que produce ATP a partir de ADP + Pi, utilizando también como sustrato 3 protones del gradiente electroquímico generados por la cadena respiratoria, que fluyen del espacio intermembranal hacia la porción F0 de la enzima provocándole cambios conformacionales que termodinámicamente facilitan la condensación del ADP con el Pi en un ambiente apolar. En los cánceres de mama subtipos ER+ y HER2+ el contenido de proteína y la actividad de la ATPS se encuentran disminuidos *vs.* el tejido o células no tumorales (Tabla 2, Figura 1) (Owens et al., 2011; Pacheco-Velázquez et al., 2014). Sin embargo, en carcinomas de próstata LNCaP y LAPC4 el contenido de ARNm de la ATPS es mayor (2 veces) que en las células no cancerosas. Al parecer la activación del receptor de andrógenos y de la vía de mTOR están asociados a un aumento transcripcional de la ATPS (Audet-Walsh et al., 2017). También un aumento en el contenido de la ATPS está ligado a la activación del factor transcripcional PTEN en gliomas humanos (*Phosphatase and Tensin homolog on chromosome 10* por sus siglas en inglés) [Rodríguez-Enríquez et al., 2019].

Figura 1



del metabolismo mitocondrial incluyendo fosforilación oxidativa y glutaminólisis de células de cáncer. Los cuadros verdes representan las proteínas y enzimas que aumentan su contenido de ARNm o proteína; los cuadros rojos representan a las proteínas y enzimas que disminuyen su contenido de ARNm o proteína. Los cuadros amarillos representan a las proteínas cuyo aumento o disminución en el ARNm o proteína varía dependiendo del tipo de cáncer. Abreviaciones: ACO, aconitasa; ACoADH, acil CoA deshidrogenasa; ATPS, ATP sintetasa; CS, citrato sintasa; ECoAH, enoil

CoA hidratasa; GA, glutaminasa; GDH, glutamato deshidrogenasa; MDH, malato deshidrogenasa; SDH, succinato deshidrogenasa; Tiolasa, Acil-CoA acetiltransferasa.

## Glutaminólisis

### Glutaminasa (GA)

Esta enzima amidohidrolasa genera glutamato a partir de glutamina. En los cánceres de mama triple positivo, triple negativo, HER+ y ER+ el contenido de proteína se encuentra disminuido (Tabla 2) (Pacheco-Velázquez et al., 2014), en tanto que en los cánceres colorrectal, de esófago, estómago, hígado, cabeza y cuello su expresión y contenido de proteína aumentan *vs.* el tejido no tumoral (Tabla 1) (Huang et al., 2014; Xiang et al., 2019).

El factor de transcripción EB (TFEB) es un regulador maestro de la función lisosomal y la autofagia el cual se activa por respuesta a estrés celular y nutricional. En carcinoma de páncreas se ha observado una unión directa de este factor con los promotores de los genes de la GA; a la par que la inhibición de TFEB disminuye la transcripción de la GA (Kim et al., 2021). Por otra parte, el factor de transcripción c-Jun, producto del proto-oncogéne JUN, es un regulador clave de los niveles de GA en cáncer de mama. La activación de c-Jun, mediada por la vía de Rho GTPasa conduce a una elevada expresión del gene y de la actividad de la GA. c-Jun puede unirse directamente a la región promotora de GA para aumentar su expresión génica (Lukey et al., 2019).

### Glutamato Deshidrogenasa (GDH)

La GDH cataliza la reacción de oxidación del glutamato a 2-oxoglutarato generando NADH y NH<sub>4</sub><sup>+</sup>. Se ha reportado que su expresión y contenido de proteína se encuentran aumentados en cáncer colorrectal (Tabla 1, Figura 1) (Liu et al., 2015). Actualmente, no hay reportes de factores transcripcionales que regulen su expresión en mamíferos.

## $\beta$ -oxidación

### Acil CoA deshidrogenasas (ACoADHs)

La ACoADH cataliza la deshidrogenación de los carbonos  $\alpha$  y  $\beta$  de los acil-CoA grasos generando un ácido graso insaturado en los carbonos 2 y 3 ( $\Delta^2$ -enoil-

CoA); al perder dos átomos de hidrógeno sus respectivos electrones son captados por el grupo prostético de la enzima FAD que se reduce a FADH<sub>2</sub>. Existen 4 grupos de isoformas de la ACoADH específicas para diferentes ácidos grasos; estas son las ACoADH de cadena corta, mediana, larga y muy larga. En los cánceres de mama ER+ y de esófago el ARNm y el contenido de la ACoADH de cadena larga y corta se encuentra aumentado (**Tabla 1**) vs. el tejido de origen (Yu et al., 2018; Yu et al., 2019). Sin embargo, en otros cánceres como el carcinoma colorrectal, el contenido del ARNm se encuentra disminuido vs. el tejido de origen (**Tabla 2**) (Wu et al., 2021), haciéndolo un biomarcador importante para estos tipos de tumores. En células de hepatocarcinoma, se sabe que HIF-1 $\alpha$  (mediado por PGC-1 $\beta$ ) inhibe la expresión de las acil-CoA deshidrogenasas de cadena media y larga (Huang et al., 2014).

### Enoil-CoA hidratasa (ECoAH)

La ECoAH cataliza la hidratación del enoil-CoA para formar beta-hidroxilacil-CoA. En los cánceres de páncreas, riñón y colorrectal el ARNm y la cantidad de proteína aumentan vs. el tejido de origen (**Figura 1, Tabla 1**) (Hwa et al., 2005; Yeh et al., 2006; Takadate et al., 2013). Actualmente, no hay reportes de factores transcripcionales que regulen su expresión en mamíferos.

### Acil-CoA acetiltransferasa o Acetil-CoA tiolasa

La enzima tiolasa cataliza la ruptura del  $\beta$ -cetoacil-CoA para dar lugar a una cadena de ácido graso con 2 carbonos menos y una molécula de acetil-CoA que alimenta al Ciclo de Krebs.

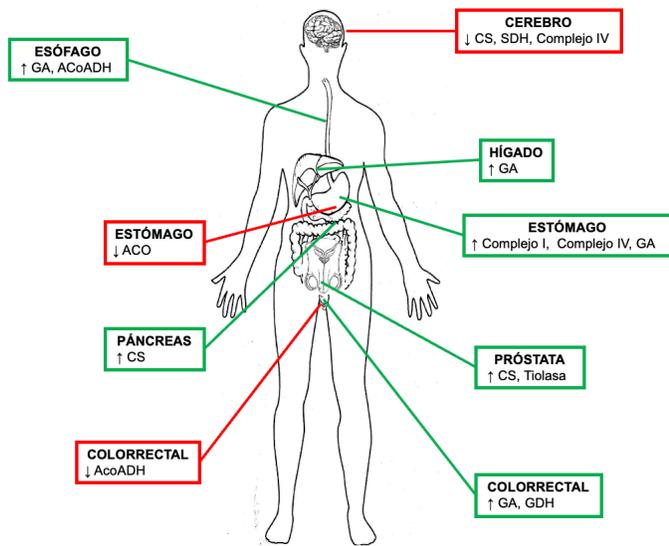
Esta enzima se encuentra aumentada en ARNm, contenido de proteína y actividad (0.5-30 veces) en diferentes tipos de tumores como son leucemia, pulmón, próstata, ovario, cabeza y cuello vs. células no cancerosas (**Figura 1, Tabla 1**) (Fan et al., 2016; Ayyagari et al., 2020). Actualmente, no hay estudios donde se analice el efecto de algún factor de transcripción involucrado en la regulación de su expresión génica. Cabe señalar que todos estos datos analizados de las enzimas de la  $\beta$ -oxidación indican que esta vía metabólica se encuentra claramente estimulada en células tumorales, lo cual a su vez sugiere que la glucosa no es la única fuente de carbono y energía en el cáncer sino que los ácidos grasos también pueden ser una fuente importante (Rodríguez-Enríquez et al., 2015).

## CONCLUSIÓN

El análisis del contenido del ARNm y/o de las proteínas del metabolismo energético y de otras vías anabólicas ha despertado un interés creciente en el campo de la biología del cáncer por su posible aplicación en el sector clínico como biomarcadores terapéuticos y, eventualmente, como posibles sitios de tratamiento terapéutico. Los cambios en expresión y contenido de algunas de estas proteínas han permitido identificar y localizar tejido canceroso vs. tejido sano (**Figura 2**). Sin embargo, es importante hacer notar que la inspección de los contenidos de ARNm y/o proteína no siempre están ligados a cambios en sus actividades enzimáticas y su función dentro de la vía metabólica (Moreno-Sánchez et al., 2016), pues existen diferentes mecanismos de regulación a los distintos niveles de complejidad molecular de los seres vivos (duplicación del ADN, transcripción, traducción, ensamblaje de proteínas, actividad enzimática), por lo que se propone que las futuras investigaciones en cáncer consideren un análisis más integral (i) midiendo la actividad de aquellas enzimas cuyas variaciones en ARNm y/o proteína sean significativamente diferentes en cáncer vs. tejido de origen; y (ii) valorando directamente la función biológica (*i.e.*, determinando los flujos de las vías metabólicas).

Lo anterior toma relevancia porque estos biomarcadores metabólicos pueden ser útiles para la selección de una terapia más acertada en aquellos tejidos cancerosos como el cáncer de mama triple negativo que carece de un biomarcador específico y cuyo tratamiento clínico no es exitoso (Pacheco-Velázquez et al., 2014; 2018). El análisis sobre los cambios en la expresión y cantidad de proteínas puede generar un panel de biomarcadores de diagnóstico y de pronóstico mitocondriales específicos para cada tipo de cáncer, además de proponerlos como posibles blancos terapéuticos.

**Figura 2A**



**Figura 2.** Biomarcadores metabólicos mitocondriales y su distribución anatómica en A) cáncer de cerebro, esófago, hígado, estómago, páncreas, próstata, colorrectal y B) cáncer de pulmón, riñón, ovario, endometrio, leucemia, mama, cabeza y cuello. Los cuadros verdes representan el aumento y los cuadros rojos representan la disminución en el contenido de ARNm o proteína o actividad enzimática. Abreviaciones: ACO, aconitasa; ACoADH, acil CoA deshidrogenasa; ATPS, ATP sintetasa; CS, citrato sintasa; ECoAH, enoil CoA hidratasa; GA, glutaminasa; GDH, glutamato deshidrogenasa; MDH, malato deshidrogenasa; SDH, succinato deshidrogenasa; Tiolasa, Acil-CoA acetiltransferasa.

## Financiamiento

Este trabajo fue apoyado parcialmente por los donativos No. 6379 (Rafael Moreno-Sánchez) y No. 283144 (Sara Rodríguez-Enríquez) del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología de México (CONACyT) y del donativo No. IA201823-de PAPIIT, DGAPA-UNAM (Sara Rodríguez-Enríquez).

## REFERENCIAS

- Audet-Walsh É, Dufour CR, Yee T, Zouanat FZ, Yan M, Kalloghlian G, et al. Nuclear mTOR acts as a transcriptional integrator of the androgen signaling pathway in prostate cancer. *Genes Dev.* 2017; 31:1228-1242.
- Ayyagari VN, Wang X, Diaz-Sylvester PL, Groesch K, Brard L. Assessment of acyl-CoA cholesterol acyltransferase (ACAT-1) role in ovarian cancer progression-An in vitro study. *PLoS One.* 2020; 15: e0228024.

- Cai Z, Deng Y, Ye J, Zhuo Y, Liu Z, et al. Aberrant Expression of Citrate Synthase is Linked to Disease Progression and Clinical Outcome in Prostate Cancer. *Cancer Manag Res.* 2020; 12:6149-6163.
- Ciccarone F, Di Leo L, Lazzarino G, Maulucci G, Di Giacinto F, Tavazzi B, et al. Aconitase 2 inhibits the proliferation of MCF-7 cells promoting mitochondrial oxidative metabolism and ROS/FoxO1-mediated autophagic response. *Br J Cancer* 2020; 122:182-193.
- Crumbley C, Wang Y, Banerjee S, Burris TP. Regulation of expression of citrate synthase by the retinoic acid receptor-related orphan receptor  $\alpha$  (ROR $\alpha$ ). *PLoS One* 2012; 7: e33804.
- Cunningham JT, Rodgers JT, Arlow DH, Vazquez F, Mootha VK, Puigserver P. mTOR controls mitochondrial oxidative function through a YY1-PGC-1 $\alpha$  transcriptional complex. *Nature* 2007; 450: 736-40.
- Damm F, Bunke T, Thol F, Markus B, Wagner K, Göhring G, et al. Prognostic implications and molecular associations of NADH dehydrogenase subunit 4 (ND4) mutations in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012; 26: 289-95.
- De la Cruz López KG, Toledo Guzmán ME, Sánchez EO, García Carrancá A. mTORC1 as a Regulator of Mitochondrial Functions and a Therapeutic Target in Cancer. *Front Oncol.* 2019;9: 1373.
- Elsner M, Rauser S, Maier S, Schöne C, Balluff B, Meding S, et al. MALDI imaging mass spectrometry reveals COX7A2, TAGLN2 and S100-A10 as novel prognostic markers in Barrett's adenocarcinoma. *J Proteomics* 2012; 75: 4693-704.
- Evans MJ, Scarpulla RC. NRF-1: a trans-activator of nuclear-encoded respiratory genes in animal cells. *Genes Dev.* 1990; 4: 1023-34.
- Fan J, Lin R, Xia S, Chen D, Elf SE, Liu S, et al. Tetrameric Acetyl-CoA Acetyltransferase 1 Is Important for Tumor Growth. *Mol Cell* 2016; 64: 859-874.
- Fukuda R, Zhang H, Kim JW, Shimoda L, Dang CV, Semenza GL. HIF-1 regulates cytochrome oxidase subunits to optimize efficiency of respiration in hypoxic cells. *Cell* 2007; 129: 111-22.

- Goldman NA, Katz EB, Glenn AS, Weldon RH, Jones JG, Lynch U, et al. GLUT1 and GLUT8 in endometrium and endometrial adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2006; 19: 1429-36.
- Hall CN, Klein-Flügge MC, Howarth C, Attwell D. Oxidative phosphorylation, not glycolysis, powers presynaptic and postsynaptic mechanisms underlying brain information processing. *J Neurosci.* 2012; 32: 8940-51.
- Hernández-Reséndiz I, Román-Rosales A, García-Villa E, López-Macay A, Pineda E, Saavedra E, et al. Dual regulation of energy metabolism by p53 in human cervix and breast cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1853: 3266-78.
- Herting B, Meixensberger J, Roggendorf W, Reichmann H. Metabolic patterns in meningiomas. *J Neurooncol.* 2003; 65: 119-23.
- Huang D, Li T, Li X, Zhang L, Sun L, He X, et al. HIF-1-mediated suppression of acyl-CoA dehydrogenases and fatty acid oxidation is critical for cancer progression. *Cell Rep.* 2014; 8: 1930-1942.
- Huang F, Zhang Q, Ma H, Lv Q, Zhang T. Expression of glutaminase is upregulated in colorectal cancer and of clinical significance. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7:1093-100.
- Hwa JS, Park HJ, Jung JH, Kam SC, Park HC, Kim CW, et al. Identification of proteins differentially expressed in the conventional renal cell carcinoma by proteomic analysis. *J Korean Med Sci.* 2005; 20: 450-455.
- Kim JH, Lee J, Cho YR, Lee SY, Sung GJ, Shin DM, et al. TFEB Supports Pancreatic Cancer Growth through the Transcriptional Regulation of Glutaminase. *Cancers (Basel)* 2021; 13: 483.
- Lascorz J, Bevier M, Schönfels WV, Kalthoff H, Aselmann H, Beckmann J, et al. Polymorphisms in the mitochondrial oxidative phosphorylation chain genes as prognostic markers for colorectal cancer. *BMC Med Genet.* 2012; 13: 31.
- Lim E, Wu D, Pal B, Bouras T, Asselin-Labat ML, Vaillant F, et al. Transcriptome analyses of mouse and human mammary cell subpopulations reveal multiple conserved genes and pathways. *Breast Cancer Res.* 2010; 12: R21.
- Liu G, Zhu J, Yu M, Cai C, Zhou Y, Yu M, et al. Glutamate dehydrogenase is a novel prognostic marker and predicts metastases in colorectal cancer patients. *J Transl Med.* 2015; 13:144.
- Lukey MJ, Greene KS, Erickson JW, Wilson KF, Cerione RA. The oncogenic transcription factor c-Jun regulates glutaminase expression and sensitizes cells to glutaminase-targeted therapy. *Nat Commun.* 2016; 7: 11321.
- Ma JT, Han CB, Zhou Y, Zhao JZ, Jing W, Zou HW. Altered expression of mitochondrial cytochrome c oxidase I and NADH dehydrogenase 4 transcripts associated with gastric tumorigenesis and tumor dedifferentiation. *Mol Med Rep* 2012; 5: 1526-30.
- MacPherson S, Horkoff M, Gravel C, Hoffmann T, Zuber J, Lum JJ. STAT3 Regulation of Citrate Synthase Is Essential during the Initiation of Lymphocyte Cell Growth. *Cell Rep.* 2017; 19: 910-918.
- Moreno-Sánchez R, Saavedra E, Gallardo-Pérez JC, Rumjanek FD, Rodríguez-Enríquez S. Understanding the cancer cell phenotype beyond the limitations of current omics analyses. *FEBS J.* 2016; 283: 54-73.
- Organización Mundial de la Salud (OMS): International Agency for Research on Cancer (IARC), GLOBOCAN, 2018: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx)
- Owens KM, Kulawiec M, Desouki MM, Vanniarajan A, Singh KK. Impaired OXPHOS complex III in breast cancer. *PLoS One* 2011; 6: e23846.
- Ozeki Y, Abe Y, Kita H, Tamura K, Sakata I, Ishida J, et al. A case of primary lung cancer lesion demonstrated by F-18 FDG positron emission tomography/computed tomography (PET/CT) one year after the detection of metastatic brain tumor. *Oncol Lett.* 2011; 2: 621-623.
- Pacheco-Velázquez SC, Gallardo-Pérez JC, Aguilar-Ponce JL, Villarreal P, Ruiz-Godoy L, Pérez-Sánchez M, et al. Identification of a metabolic and canonical biomarker signature in Mexican HR+/HER2-, triple positive and triple-negative breast cancer patients. *Int J Oncol.* 2014; 45: 2549-59.
- Pacheco-Velázquez SC, Robledo-Cadena DX, Hernández-Reséndiz I, Gallardo-Pérez JC, Moreno-Sánchez R, Rodríguez-Enríquez S. Energy Metabolism Drugs Block Triple Negative Breast Metastatic Cancer Cell Phenotype. *Mol. Pharm.* 2018; 15: 2151-2164.

- Park A, Lee J, Mun S, Kim DJ, Cha BH, Moon KT, et al. Identification of Transcription Factor YY1 as a Regulator of a Prostate Cancer-Specific Pathway Using Proteomic Analysis. *J Cancer* 2017; 8: 2303-2311.
- Pavlidis N, Briasoulis E, Hainsworth J, Greco FA. Diagnostic and therapeutic management of cancer of an unknown primary. *Eur J Cancer*. 2003; 39: 1990-2005.
- Ren M, Yang X, Bie J, Wang Z, Liu M, Li Y, et al. Citrate synthase desuccinylation by SIRT5 promotes colon cancer cell proliferation and migration. *Biol Chem*. 2020; 401: 1031-1039.
- Robledo-Cadena DX, Gallardo-Pérez JC, Dávila-Borja V, Pacheco-Velázquez SC, Belmont-Díaz JA, Ralph SJ, et al. Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Increase Cisplatin, Paclitaxel, and Doxorubicin Efficacy against Human Cervix Cancer Cells. *Pharmaceuticals (Basel)* 2020; 13: 463.
- Rodríguez-Enríquez S, Carreño-Fuentes L, Gallardo-Pérez JC, Saavedra E, Quezada H, et al. Oxidative phosphorylation is impaired by prolonged hypoxia in breast and possibly in cervix carcinoma. *Int J Biochem Cell Biol*. 2010; 42: 1744-1751.
- Rodríguez-Enríquez S, Gallardo-Pérez JC, Avilés-Salas A, Marín-Hernández A, Carreño-Fuentes L, Maldonado-Lagunas V, et al. Energy metabolism transition in multi-cellular human tumor spheroids. *J Cell Physiol*. 2008; 216: 189-197.
- Rodríguez-Enríquez S, Hernández-Esquível L, Marín-Hernández A, El Hafidi M, Gallardo-Pérez JC, Hernández-Reséndiz I, et al. Mitochondrial free fatty acid  $\beta$ -oxidation supports oxidative phosphorylation and proliferation in cancer cells. *Int J Biochem Cell Biol*. 2015; 65: 209-221.
- Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Gallardo-Pérez JC, Carreño-Fuentes L, Moreno-Sánchez R. Targeting of cancer energy metabolism. *Mol Nutr Food Res*. 2009; 53: 29-48.
- Rodríguez-Enríquez S, Marín-Hernández A, Gallardo-Pérez JC, Pacheco-Velázquez SC, Belmont-Díaz JA, Robledo-Cadena DX, et al. Transcriptional Regulation of Energy Metabolism in Cancer Cells. *Cells* 2019; 8: 1225.
- Rodríguez-Enríquez S, Vital-González PA, Flores-Rodríguez FL, Marín-Hernández A, Ruiz-Azuara L, Moreno-Sánchez R. Control of cellular proliferation by modulation of oxidative phosphorylation in human and rodent fast-growing tumor cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2006; 215: 208-217.
- Schlichtholz B, Turyn J, Goyke E, Biernacki M, Jaskiewicz K, et al. Enhanced citrate synthase activity in human pancreatic cancer. *Pancreas* 2005; 30: 99-104.
- Schofield L, Lincz LF, Skelding KA. Unlikely role of glycolytic enzyme  $\alpha$ -enolase in cancer metastasis and its potential as a prognostic biomarker. *J Cancer Metastasis Treat* 2020; 6: 10.
- Seelan RS, Grossman LI. Structural organization and promoter analysis of the bovine cytochrome c oxidase subunit VIIc gene. A functional role for YY1. *J Biol Chem*. 1997; 272: 10175-81.
- Slodkowska EA, Ross JS. MammaPrint 70-gene signature: another milestone in personalized medical care for breast cancer patients. *Expert Rev Mol Diagn*. 2009; 9: 417-22.
- Smestad JA, Maher LJ 3rd. Master regulator analysis of paragangliomas carrying SDHx, VHL, or MAML3 genetic alterations. *BMC Cancer* 2019; 19: 619.
- Solaini G, Sgarbi G, Baracca A. Oxidative phosphorylation in cancer cells. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1807: 534-42.
- Sun Z, Chen X, Wang G, Li L, Fu G, Kuruc M, et al. Identification of functional metabolic biomarkers from lung cancer patient serum using PEP technology. *Biomark Res*. 2016; 4: 11.
- Takadate T, Onogawa T, Fukuda T, Motoi F, Suzuki T, Fujii K, et al. Novel prognostic protein markers of resectable pancreatic cancer identified by coupled shotgun and targeted proteomics using formalin-fixed paraffin-embedded tissues. *Int J Cancer*. 2013; 132: 1368-82.
- Venkatesan AM, Trivedi H, Adams KT, Kebebew E, Pacak K, Hughes MS. Comparison of clinical and imaging features in succinate dehydrogenase-positive versus sporadic paragangliomas. *Surgery* 2011; 150: 1186-93.

- Wang P, Mai C, Wei YL, Zhao JJ, Hu YM, Zeng ZL, et al. Decreased expression of the mitochondrial metabolic enzyme aconitase (ACO2) is associated with poor prognosis in gastric cancer. *Med Oncol.* 2013; 30: 552.
- Warburg, O. On respiratory impairment in cancer cells. *Science* 1956; 124: 269-270.
- Wu Q, Yan T, Chen Y, Chang J, Jiang Y, Zhu D, et al. Integrated Analysis of Expression and Prognostic Values of Acyl-CoA Dehydrogenase short-chain in Colorectal Cancer. *Int J Med Sci.* 2021; 18: 3631-3643.
- Xiang L, Mou J, Shao B, Wei Y, Liang H, Takano N, et al. Glutaminase 1 expression in colorectal cancer cells is induced by hypoxia and required for tumor growth, invasion, and metastatic colonization. *Cell Death Dis.* 2019; 10: 40.
- Yeh CS, Wang JY, Cheng TL, Juan CH, Wu CH, Lin SR. Fatty acid metabolism pathway play an important role in carcinogenesis of human colorectal cancers by Microarray-Bioinformatics analysis. *Cancer Lett.* 2006; 233: 297-308.
- Yu DL, Li HW, Wang Y, Li CQ, You D, Jiang L, et al. Acyl-CoA dehydrogenase long chain expression is associated with esophageal squamous cell carcinoma progression and poor prognosis. *Onco Targets Ther.* 2018; 11: 7643-7653.
- Yu Y, Zhao L, Li R. [Medium-chain acyl-CoA dehydrogenase enhances invasion and metastasis ability of breast cancer cells]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao* 2019; 39: 650-656.
- Zu XL, Guppy M. Cancer metabolism: facts, fantasy, and fiction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004; 313: 459-6.

# INGENIERO QUÍMICO EN ALIMENTOS

## PERFIL DE INGRESO

Conocimientos básicos e interés en las áreas de: Química, Física, Matemáticas y Biología.

Ser creativo y observador, capacidad de síntesis y análisis crítico, afinidad y gusto por la investigación y el trabajo en el laboratorio.

Ser responsable, perseverante, propositivo y tener interés por el mejoramiento sociocultural y económico.

## PERFIL DE EGRESO

- Controlar, diseñar y analizar procesos fisicoquímicos y biológicos en alimentos
- Desarrollar tecnología propia para el procesamiento, conservación y empaques de alimentos
- Investigación y desarrollo de nuevos productos alimenticios



# PROPIEDADES ANTICANCERÍGENAS DEL PÉPTIDO WQGNQ DE LA CROMOPROTEÍNA ROSA DEL HONGO OSTRA (*Pleurotus salmoneostramineus*) POR ANÁLISIS *IN SILICO*.

<sup>1</sup>Valdez Solana Mónica A, <sup>1</sup>Aguilera Ortiz Miguel, <sup>1</sup>Meza Velázquez Jorge A, <sup>1</sup>Sierra Campos Erick

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas GP, Universidad Juárez del Estado de Durango.

\*Email: [ericksier@ujed.mx](mailto:ericksier@ujed.mx)

## RESUMEN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en el mundo con una prevalencia de >10 millones de muertes al año. Los tratamientos actuales contra el cáncer incluyen la intervención quirúrgica, la radiación y la toma de medicamentos quimioterapéuticos, que a menudo matan las células sanas y provocan toxicidad en los pacientes. Por tanto, es necesario buscar nuevas alternativas naturales con propiedades anticancerígenas. Los hongos comestibles representan una fuente importante de metabolitos con propiedades terapéuticas contra el cáncer. En este trabajo se empleó un enfoque bioinformático para determinar si la cromoproteína rosa del hongo ostra posee biopéptidos anticancer encriptados. Servidores en línea de uso libre como PeptideCutter de ExPasy, CSM-peptides, AcPred y MLACP 2.0 permitieron predecir que el péptido WQGNQ posee actividad anticancer y antitumoral. Además, los servidores pepSite2, HPEPDOCK2.0 y PacDock ayudaron a determinar que la glutaminasa 1 (GLS1) y el transportador de aminoácidos neutros (ASCT2) son dos potenciales blancos del péptido WQGNQ. Por tanto, este estudio proporcionar una base teórica sólida para desarrollar evidencia experimental que permita la posible aplicación del péptido WQGNQ contra el cáncer en cultivos celulares y modelos animales.

**Palabras claves:** hongo ostra, cromoproteína, biopéptidos, cáncer, herramientas informáticas.

## ABSTRACT

Cancer is one of the leading causes of death in the world, accounting for more than 10 million deaths each year. Current cancer treatments include surgical intervention, radiation, and the administration of chemotherapeutic drugs, which frequently kill healthy cells and cause toxicity in patients. As a result, it is necessary to seek out new natural alternatives with antitumor properties. Consumable mushrooms are a significant source of metabolites with anti-cancer properties. In this study, a bioinformatics approach was used to determine whether pink chromoprotein from oyster mushroom contains anticancer biopeptides. Free-to-use online bioinformatics tools such as ExPasy's PeptideCutter, CSM-peptides, AcPred, and MLACP 2.0 allowed researchers to determine whether WQGNQ has anticancer and antitumoral activity. Furthermore, the servers pepSite2, HPEPDOCK2.0, and PacDock assisted in determining that glutaminase 1 (GLS1) and the neutral amino acid transporter (ASCT2) are two potential targets of WQGNQ peptide. As a result, this study provides a solid theoretical foundation for developing actual evidence that allows for the possible application of the peptide WQGNQ against cancer in cell cultures and animal models.

**Keywords:** oyster mushroom, chromoprotein, biopeptides, cancer, bioinformatics tools.

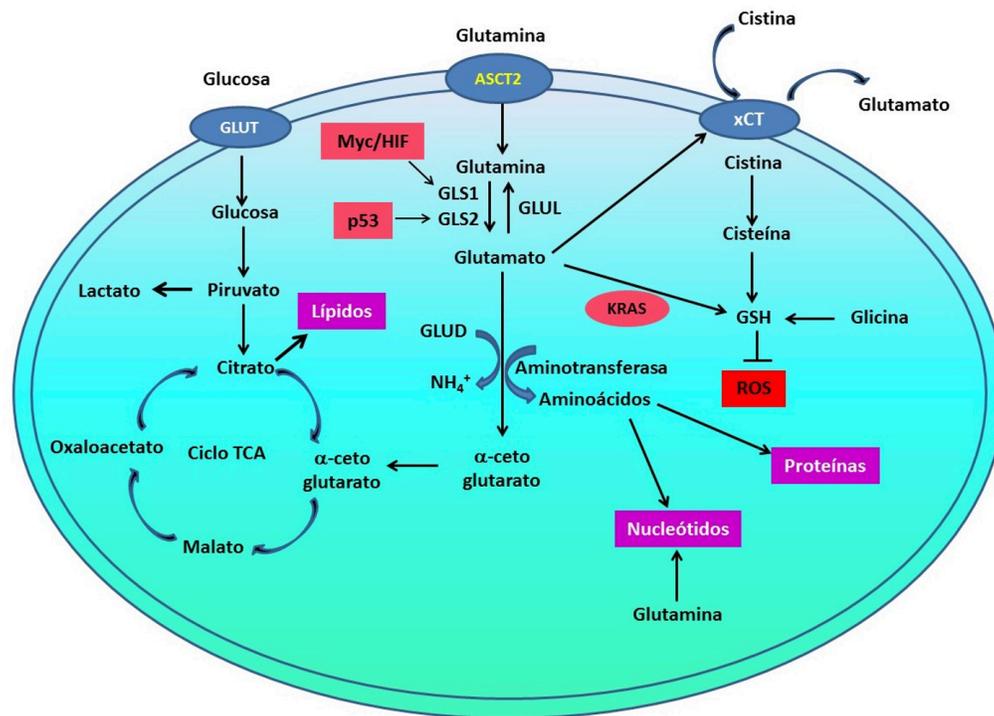
## INTRODUCCIÓN

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo y representó casi 10 millones de muertes en 2020 según la OMS (2023). De acuerdo con el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI), en el 2021 murieron 90 mil 525 personas por tumores malignos en México. De esta cifra, se registraron 7 mil 973 muertes por cáncer de mama, de las cuales 99.4% fueron mujeres.

Los tratamientos contra el cáncer son diversos e incluyen cirugía, tratamiento con medicamentos contra el cáncer, radioterapia y terapia sistémica (quimioterapia y terapias biológicas dirigidas). Sin embargo, los medicamentos contra el cáncer disponibles actualmente en el mercado no tienen un objetivo específico, lo que lleva al desarrollo de resistencia a los medicamentos e incluso causa varios efectos secundarios en la quimioterapia clínica (Joseph et al., 2018). Por tanto, se están buscando formas de poder eliminar solo las células cancerosas. Sin embargo, la heterogeneidad intratumoral de las células cancerosas es el principal obstáculo en el camino de un tratamiento eficaz contra el cáncer.

El ajuste del metabolismo es una característica clave

del cáncer. Siendo uno de los aminoácidos libres más prevalentes en la sangre humana, la glutamina promueve los procesos metabólicos y bioenergéticos, el crecimiento tumoral y la producción de antioxidantes a través de la glutaminólisis en las células tumorales. Más de la mitad de los metabolitos del ciclo de Krebs (CK) se derivan de la glutamina en las células cancerosas que dependen de la glutamina. La glutaminólisis regula el proceso de conversión de glutamina en metabolitos de CK mediante la regulación de varias enzimas, jugando la glutaminasa un papel importante como primer paso en este proceso (Figura 1). Además, durante el desarrollo del cáncer y otras enfermedades metabólicas, las proteínas que confieren ventajas de crecimiento y supervivencia, como los transportadores de aminoácidos, a menudo se sobreexpresan (Fuchs & Bode, 2005). Estos transportadores se pueden encontrar en la membrana plasmática o en compartimentos intracelulares como las mitocondrias, los endosomas, los lisosomas y el aparato de Golgi (Kandasamy, et al., 2018). Los transportadores de aminoácidos neutros miembro 5 de la familia de transportadores de solutos/transportador 2 de alanina, serina y cisteína (SLC1A5/ASCT2) y el miembro 5 de



**Figura 1.** Metabolismo de la glutamina en el cáncer. Las células cancerosas captan glucosa y glutamina a través de GLUT y ASCT2, respectivamente. Después de transportarse a las células, la glutamina es catalizada a glutamato por las glutaminasas, que tienen dos isoformas: GLS1 y GLS2. El glutamato se convierte además en  $\alpha$ -cetoglutarato a través de GLUD o aminotransferasas. Los metabolitos resultantes pueden suministrar bioenergética a través del ciclo del ácido tricarbóxico/crítico (TCA) y respaldar la biosíntesis de proteínas, nucleótidos y lípidos. Además, el metabolismo de la glutamina también contribuye directamente a la síntesis de GSH. La regulación de la glutaminasa está marcada en rosa. Tomado y modificado de (Wang et al., 2020).

la familia de transportadores de solutos/transportador de aminoácidos tipo L 1 (SLC7A5/LAT1) garantizan el intercambio rápido de diferentes aminoácidos y el mantenimiento de un grupo de aminoácidos en el citosol, probablemente involucrado en el desarrollo de varios tumores malignos (Figura 1; Bröer et al., 2019). Como resultado, el bloqueo de la glutaminólisis por inhibición de la glutaminasa y/o los transportadores como ASCT2 parece ser efectivo para el tratamiento contra el cáncer (Wang et al., 2020).

México tiene una alta diversidad de hongos y un importante desarrollo científico-tecnológico aplicado a su cultivo. Sin embargo, aún no se ha considerado el potencial fitoterapéutico antitumoral de los hongos comestibles cultivados en nuestro país. En este contexto, los hongos se consideran “pequeñas fábricas farmacéuticas” que producen cientos de compuestos bioactivos, muchos de los cuales han demostrado ejercer actividad antitumoral en diferentes tipos de cáncer.

Se ha demostrado que las setas son capaces de producir una gran cantidad de ‘fármacos potenciales’, como polisacáridos, fenoles, esteroides, proteínas y péptidos responsables de los efectos terapéuticos atribuidos a esta especie (Zhou et al., 2019). *Pleurotus ostreatus* indujo la expresión del supresor tumoral p53 y el inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina p21 (CIP1/WAF1), mientras que inhibió la fosforilación de la proteína Rb del retinoblastoma en las células MCF-7. Además, *P. ostreatus* también reguló al alza la expresión de p21 e inhibió la fosforilación de Rb en células HT-29, lo que sugiere que *P. ostreatus* suprime la proliferación de células de cáncer de mama y colon a través de vías dependientes de p53 e independientes de p53 (Jedinak, 2008). Otro estudio reportó que los extractos proteicos de *Calvatia lilacina* (CL), *P. ostreatus* (PO) y *Volvariella volvacea* (VV) exhibieron eficacia terapéutica contra las células de adenocarcinoma colorrectal humano y las células de leucemia monocítica humana. Los extractos de proteína PO indujeron la apoptosis en las células SW480 parcialmente a través de la producción de ROS, el agotamiento de GSH y la disfunción mitocondrial. Por lo tanto, los extractos proteicos de estos hongos podrían considerarse una fuente importante de nuevos fármacos contra el cáncer.

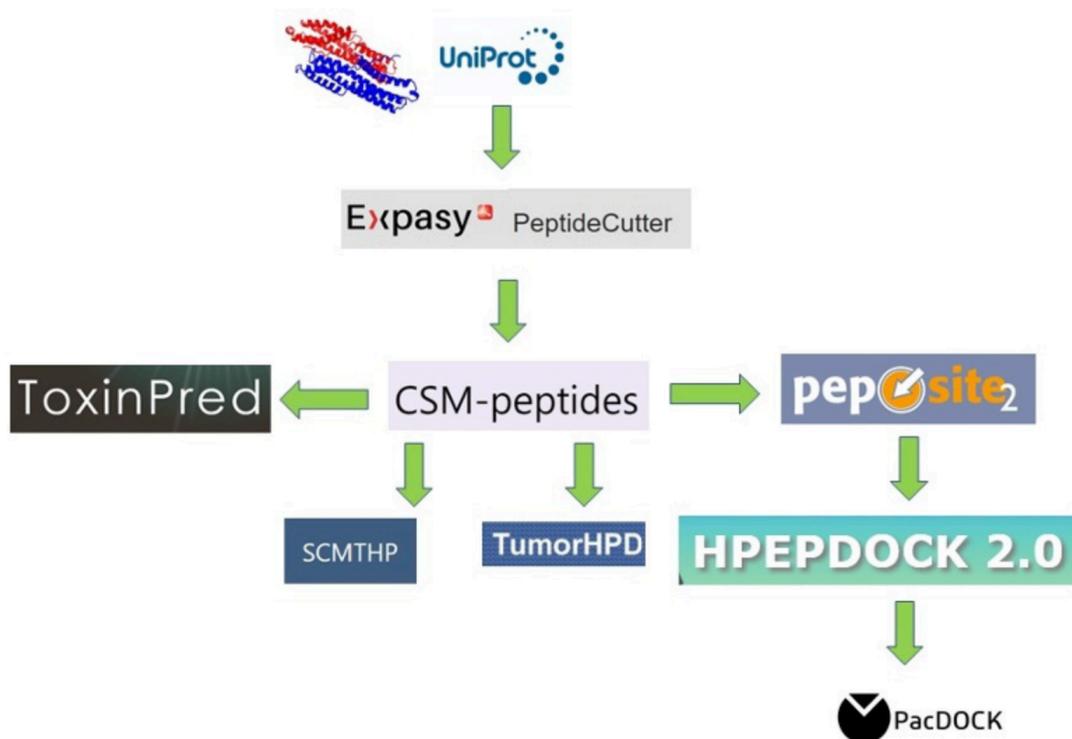
Por otro lado, los investigadores han ampliado la

búsqueda por un péptido capaz de ejercer efectos fisiológicos se considera un péptido bioactivo (BP), y los pequeños fragmentos de proteínas aislados con efectos positivos en la salud humana pueden considerarse BP (Chakrabarti et al., 2018). De hecho, a diferencia de las proteínas, los péptidos se absorben completamente a nivel intestinal, provocando efectos locales o alcanzando las células diana en formas intactas a través del sistema cardiovascular. Por tanto, los BP son generalmente compuestos con menos de 100 aminoácidos conectados por enlaces peptídicos y que tienen efectos farmacológicos. Debido a sus ventajas únicas, como actividad significativa, fuerte especificidad y baja toxicidad, se aplican ampliamente en el tratamiento de diversas enfermedades. El diseño y desarrollo de nuevos fármacos peptídicos tiene amplias perspectivas, y determinar las características moleculares de los fármacos peptídicos relacionados con enfermedades es la clave para el diseño de fármacos.

Tradicionalmente, los BP se han identificado y sintetizado en el laboratorio a través de diversas técnicas experimentales; este proceso es intensivo, costoso, requiere mucho tiempo y mano de obra especializada (Liscano et al., 2020). Recientemente, sin embargo, los estudios con soporte computacional para determinar las posibles interacciones de los BP identificados con diferentes proteínas ayudaron a avanzar en su desarrollo (Lee et al., 2019). Estas técnicas ofrecen herramientas relativamente precisas para predecir actividades potenciales de BP antes de comenzar las evaluaciones *in vitro*, ahorrando tiempo, minimizando costos y maximizando la producción.

## MATERIALES Y MÉTODOS

En la figura 2 se muestra el diagrama de flujo de los servidores que se emplearon en este estudio. Inicialmente se obtuvo la secuencia de aminoácidos en formato FASTA de la cromoproteína de *Pleurotus ostreatus* en la base de datos Uniprot (<https://www.uniprot.org/>). A continuación se carga la secuencia de aminoácidos en el servidor PeptideCutter de ExPASy para realizar la digestión virtual con peptidasa K ([https://web.expasy.org/peptide\\_cutter/](https://web.expasy.org/peptide_cutter/)). De todos los péptidos obtenidos, se realizó un análisis preliminar con PeptideRanker (<http://distilldeep.ucd.ie/PeptideRanker/>) para



**Figura 2.** Diagrama de flujo con los diferentes servidores en línea para analizar el péptido anticancer y su interacción con blancos enzimáticos del metabolismo de la glutamina.

seleccionar el mejor péptido bioactivo. Se empleó el servidor CSM-peptides ([https://biosig.lab.uq.edu.au/csm\\_peptides/](https://biosig.lab.uq.edu.au/csm_peptides/)) para conocer las potenciales actividades terapéuticas del péptido seleccionado. Se confirmó su actividad anticancer mediante los siguientes servidores (<https://webs.iitd.edu.in/raghava/tumorhpd/>), (<http://codes.bio/acpred/>) y anti-tumoral (<http://pmlabstack.pythonanywhere.com/SCMTHP>). Se analizó la posible toxicidad del péptido mediante el servidor ToxinPred (<https://webs.iitd.edu.in/raghava/toxinpred/index.html>). Para conocer los potenciales blancos moleculares se emplearon el servidor; PepSite2 (<http://pepsite2.russelllab.org/>) y se obtuvo las proteínas blanco en formato PDB de la base de datos del RCSB Protein Data Bank (<https://www.rcsb.org/>), para el caso de la glutaminasa la estructura cristalográfica seleccionada fue (PDB ID: 5w2j) y para el transportador de aminoácidos neutros fue (PDB ID: 7bcs). Por último, se realizó el modelado molecular y sus sitios de contacto e interacciones débiles con los programas online; HPEPDOCK 2.0 (<http://huanglab.phys.hust.edu.cn/hpepdock/>) y PacDOCK (<https://pegasus.lbic.unibo.it/pacdock/>).

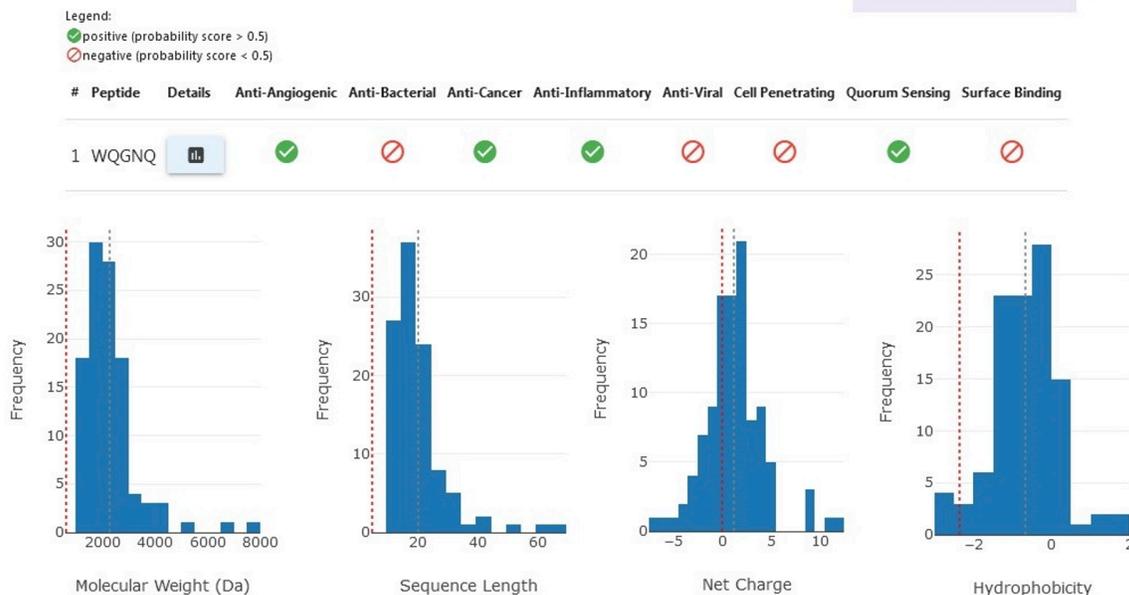
Se empleó la secuencia de la cromoproteína de *Pleurotus salmoneostramineus* en formato FASTA dentro del servidor ExPASy PeptideCutter para realizar la digestión in silico empleando la proteínasa K.

La proteínasa K produce 114 péptidos diferentes, de los cuales el pentapéptido WQGNQ llamo nuestra atención ya que es el último péptido en el extremo C-terminal y presento las siguientes propiedades fisicoquímicas y biológicas (Tabla 1).

A continuación, realizamos un análisis de bioactividad con el servidor CSM-peptides y resultado que este péptido presenta cuatro posibles actividades (anti-angiogenico (0.53), anti-cancer (0.68), antiinflamatorio (0.89) y anti-quorum sensing (0.97; figura 3). Además, se comprobó su propiedad anti-cancer empleando el servidor AntiCP y se obtuvo una probabilidad de 0.82.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En la tabla 1 se muestran los resultados obtenidos



**Figura 3.** La línea punteada gris representa el promedio de acuerdo con la clase del péptido seleccionado. Mientras que la línea roja punteada indica los valores del péptido analizado.

**Tabla 1.** Características estructurales y propiedad antitumoral del péptido WQGNQ

INNOVAGEN					
secuencia	Numero de residuos	Peso molecular	pI teórico	GRAVY*	Tiempo de vida media
WQGNQ	5	631.65	5.52	-2.36	2.8 horas
MLCPP				ToxinPred	MLACP 2.0
Permeable a la célula o no	Puntaje de Probabilidad	Eficiencia de captura	Puntaje de Probabilidad	Predicción	Probabilidad ACP
CPP	0.644	bajo	0.364	Non-toxin	0.787

\*Los datos fueron obtenidos del servidor ProtParam tool vía ExPASy. El gran promedio del índice de hidropaticidad (GRAVY) se utiliza para representar el valor de hidrofobicidad de un péptido, que calcula la suma de los valores de hidropatía de todos los aminoácidos divididos por la longitud de la secuencia. GRAVY se calculó utilizando los valores de hidropatía de (Kyte & Doolittle, 1982). Los valores positivos de GRAVY indican hidrófobo; los valores negativos significan hidrófilo.

por diversos servidores. En el caso de INNOVAGEN nos indica que el péptido tiene un peso molecular de 631.65 Da y un punto isoeléctrico de 5.52. Además, la vida media del péptido es de 2.8 horas y el valor de GRAVI es -2.36. El servidor MLCPP indica que el péptido es permeable a la célula, pero su captura es baja. Por último, el péptido no es toxico de acuerdo con el servidor ToxinPred. Con los servidores MLACP2.0, ACPred y SCMTHP se corroboró que el péptido tiene actividad anticancer y se localiza en el tumor (THP).

Apuntar al recableado metabólico se considera una estrategia prometedora para tratar el cáncer y representa un medio sólido para superar la resistencia a los agentes quimioterapéuticos debido a la enorme plasticidad del metabolismo tumoral. La terapia combinada que consiste en la orientación simultánea de los ganglios reguladores sigue siendo un procedimiento capaz de mejorar las respuestas al tratamiento (Hanahan, 2022). Entre los reguladores clave de la glutaminólisis, la fosforilación oxidativa (OXPHOS) y la biosíntesis de nucleótidos y aminoácidos, la glutaminasa (GA, EC 3.5.1.2) se ha investigado como diana en muchos tipos de cáncer (Matés et al., 2020).

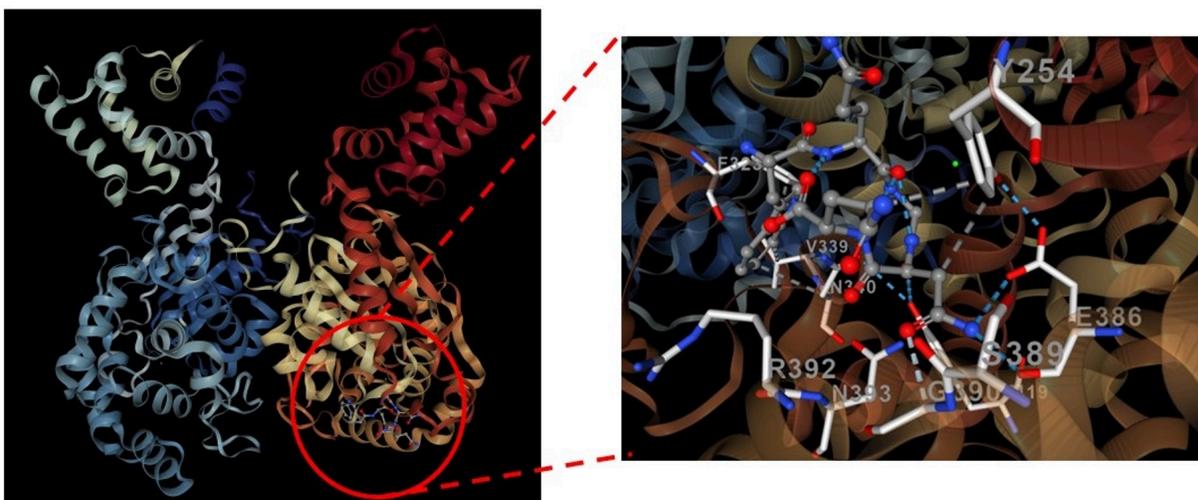
El aumento del metabolismo de la glutamina (glutaminólisis) es una característica del cáncer y se reconoce como un cambio metabólico clave en las células cancerosas. El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea con diferentes subtipos morfológicos y moleculares y respuestas a la terapia, y se sabe que las células de cáncer de mama reconfiguran el metabolismo de la glutamina para apoyar la supervivencia y la proliferación. Las isoenzimas de glutaminasa (GLS y GLS2) son enzimas clave para el metabolismo de la glutamina. Curiosamente, GLS y GLS2 tienen funciones contrastantes en la tumorigénesis (Masisi et al., 2020). Las proteínas glutaminasas controlan el primer paso en el metabolismo de la glutamina y su expresión se correlaciona con la malignidad y la tasa de crecimiento de una gran variedad de cánceres. Los dos tipos de isoenzimas de glutaminasa, GLS y GLS2, difieren en sus patrones de expresión y roles funcionales: GLS tiene propiedades oncogénicas y GLS2 se ha descrito como un factor supresor de tumores (Matés et al., 2020).

Inicialmente, se empleó el servidor **PepSite2** para determinar si el péptido se puede unir a la proteína blanco. La probabilidad de unión entre el péptido y la GLS presentó un valor de 0.051. Posteriormente, el modelado molecular se realizó con el servidor en línea **HPEPDOCK 2.0**. La energía de unión entre la GLS y el péptido WQGNQ fue -170.73 kcal/mol. En la figura 4 se muestra las interacciones molecular entre la GLS de riñón de *Mus musculus*

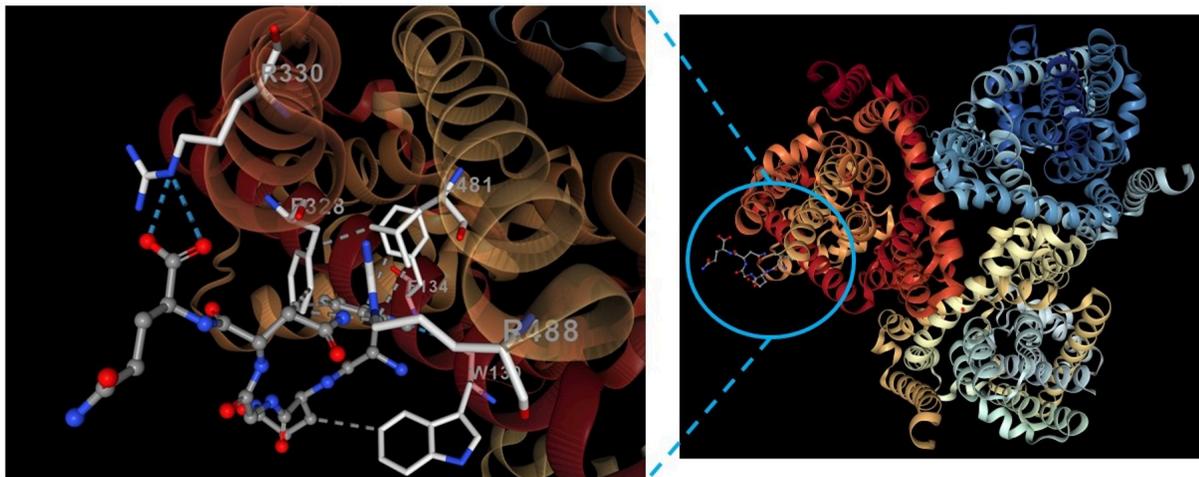
(PDB ID: 5w2j) con el péptido a través de puentes de hidrogeno, contactos hidrofóbicos y puentes salinos con diversos aminoácidos como K250, Y254, F323, N340, D472, S389, R392 y Y419 mediante el servidor en línea **PacDock** con la herramienta PacView.

En el caso de la inhibición de la actividad GLS, sulfuro de bis-2-[5-fenilacetamido-1, 2, 4-tiadiazol-2-il] etilo (BPTES) (Robinson et al., 2007), CB-839 (Gross et al., 2014) y compuesto 968 (Wang et al., 2010) se reportan como bloqueadores del GLS. Los datos de cocrystalización mostraron que BPTES inhibe selectivamente GLS1 (KGA y GAC) mediante la unión de un bucle de activación diferenciado cerca del sitio de unión al sustrato (glutamina) y ejerce un efecto alostérico para bloquear el tetrámero en una conformación no productiva. Las mutantes puntuales de GAC F318Y/F322S y GAC Y394L fueron resistentes a la inhibición de BPTES, lo que indica que los residuos Phe 322 y Tyr 394, son importantes para la selectividad de BPTES (DeLaBarre et al., 2011). En el caso del péptido WQGNQ también interactúa con los residuos Phe323 y Tyr419, por tanto, se une al mismo sitio alostérico de BPTES.

El transportador ASCT2 está codificado por el gen SLC1A5 y su estructura muestra un homotrímero. Funciona como un intercambiador de aminoácidos (antiportador) y acepta solo aminoácidos neutros para el transporte en ambas direcciones (Ganapathy et al., 2009). El transportador ASCT2 muestra una



**Figura 4.** Complejo péptido-glutaminasa. Las interacciones no covalentes entre la GLS y el péptido se muestran como líneas punteadas (azul, puentes de hidrogeno; gris, contactos hidrofóbicos; amarillo, interacciones iónicas; y naranja, catión- $\pi$ ).



**Figura 5.** Complejo péptido-transportador. Las interacciones no covalentes entre el transportador y el péptido se muestran como líneas punteadas (azul, puentes de hidrogeno; gris, contactos hidrofóbicos; amarillo, interacciones iónicas; y naranja, catión- $\pi$ ).

especificidad asimétrica: alanina, metionina y valina se transportan solo al entorno intracelular y asparagina, glutamato, serina y treonina se transportan en ambas direcciones (Leke & Schousboe, 2016). Se ha demostrado que la cisteína no funciona como un sustrato para ASCT2, sino como un modulador en concentraciones ligeramente más altas, ya que desencadena el flujo de salida por modo uniportador (Scalise et al., 2015). La glutamina es un sustrato preferido y se ha demostrado que su captación en varias líneas de células cancerosas está mediada principalmente por este transportador (Ganapathy et al., 2009).

Con el servidor **PepSite2** se determinó si el péptido puede unirse a la proteína blanco. La probabilidad de unión entre el péptido y el transportador de aminoácidos neutros B de *Homo sapiens* (PDB ID: 7bcs) fue de 0.00089, lo cual indica que el péptido presenta una gran afinidad por el transportador. La energía de unión entre el transportador y el péptido WQGNQ fue -160.84 kcal/mol de acuerdo con el servidor **HPEPDOCK 2.0**. En la figura 5 se muestra las interacciones moleculares entre el transportador con el péptido WQGNQ a través de puentes de hidrogeno y contactos hidrofóbicos con diversos aminoácidos como W139, R330, L481, y R488 mediante el servidor en línea **PacDock** con la herramienta PacView.

En el caso de los transportadores de glutamina, el transportador 2 de alanina-serina-cisteína (ASCT2, también conocido como SLC1A5) y el transportador 1 de aminoácidos de tipo L (LAT1, también conocido como SLC7A5) se sobreexpresan en la mayoría de los cánceres (Elorza et al., 2012); El ácido 2-aminobiciclo(2,2,1)-heptano-2-carboxílico (BCH) inhibe la función de LAT1 (Nicklin et al., 2009); mientras que  $\gamma$ -L-glutamil-p-nitroanilida (GPNA) inhibe la función de ASCT2 (Wang et al., 2014). De acuerdo con Schulte et al., (2018), el compuesto 2-amino-4-bis(ariloxibenzil)ácidos aminobutanoicos, surgió como una molécula líder (V-9302) para inhibir la captación de glutamina mediada por ASCT2 en células humanas de una manera dependiente de la concentración y mostró una mejora de 100 veces en la potencia (Concentración inhibitoria media máxima de V-9302 (IC<sub>50</sub>) = 9,6  $\mu$ M) sobre  $\gamma$ -L-glutamil-p-nitroanilida (GPNA; IC<sub>50</sub> = 1000  $\mu$ M) un inhibidor previamente informado de la absorción de glutamina. Además, los autores demostraron que V-9302 era compatible con el sitio ortostérico de unión a aminoácido de hASCT2, que se localiza dentro de la región transmembrana de la proteína. En este estudio, el péptido WQGNQ interactúa en un sitio distante de la unión de la glutamina o de otros inhibidores como el V-9302 y el GPNA.

## CONCLUSIÓN

Este estudio *in silico* demostró que la cromoproteína rosa es una potencial fuente de biopéptidos y que el pentapéptido WQGNQ que se obtiene por la digestión virtual con la proteínasa K presenta diversas propiedades terapéuticas. La actividad anticáncer y antitumoral del péptido pueden ser atribuidas a su unión a dos proteínas de la glutaminólisis. Las energías de unión de WQGNQ con GLS y ASCT2 fueron -170.73 kcal/mol y -160.84 kcal/mol, respectivamente. Sin embargo, se requieren estudios *in vitro* con la enzima aislada y ensayos con líneas celulares para corroborar las propiedades antitumorales del péptido WQGNQ.

## REFERENCIAS

- Bröer, A., Gauthier-Coles, G., Rahimi, F., van Geldermalsen, M., Dorsch, D., Wegener, A., ... & Bröer, S. (2019). Ablation of the ASCT2 (SLC1A5) gene encoding a neutral amino acid transporter reveals transporter plasticity and redundancy in cancer cells. *Journal of Biological Chemistry*, 294(11), 4012-4026.
- Chakrabarti, S., Guha, S., & Majumder, K. (2018). Food-derived bioactive peptides in human health: Challenges and opportunities. *Nutrients*, 10(11), 1738.
- DeLaBarre, B., Gross, S., Fang, C., Gao, Y., Jha, A., Jiang, F., ... & Hurov, J. B. (2011). Full-length human glutaminase in complex with an allosteric inhibitor. *Biochemistry*, 50(50), 10764-10770.
- Elorza, A., Soro-Arnáiz, I., Meléndez-Rodríguez, F., Rodríguez-Vaello, V., Marsboom, G., de Cárcer, G., ... & Aragonés, J. (2012). HIF2 $\alpha$  acts as an mTORC1 activator through the amino acid carrier SLC7A5. *Molecular cell*, 48(5), 681-691.
- Fuchs, B. C., & Bode, B. P. (2005, August). Amino acid transporters ASCT2 and LAT1 in cancer: partners in crime?. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 15, No. 4, pp. 254-266). Academic Press.
- Ganapathy, V., Thangaraju, M., & Prasad, P. D. (2009). Nutrient transporters in cancer: relevance to Warburg hypothesis and beyond. *Pharmacology & therapeutics*, 121(1), 29-40.
- Gross, M. I., Demo, S. D., Dennison, J. B., Chen, L., Chernov-Rogan, T., Goyal, B., ... & Bennett, M. K. (2014). Antitumor Activity of the Glutaminase Inhibitor CB-839 in Triple-Negative Breast Cancer. *Molecular cancer therapeutics*, 13(4), 890-901.
- Hanahan, D. (2022). Hallmarks of cancer: new dimensions. *Cancer discovery*, 12(1), 31-46.
- Jedinak A, Sliva D. Pleurotus ostreatus inhibits proliferation of human breast and colon cancer cells through p53-dependent as well as p53-independent pathway. *Int J Oncol*. 2008 Dec;33(6):1307-13. PMID: 19020765; PMCID: PMC2796484.
- Joseph, T. P., Chanda, W., Padhiar, A. A., Batool, S., LiQun, S., Zhong, M., & Huang, M. (2018). A preclinical evaluation of the antitumor activities of edible and medicinal mushrooms: A molecular insight. *Integrative cancer therapies*, 17(2), 200-209.
- Kandasamy, P., Gyimesi, G., Kanai, Y., & Hediger, M. A. (2018). Amino acid transporters revisited: New views in health and disease. *Trends in biochemical sciences*, 43(10), 752-789.
- Kyte, J., & Doolittle, R. F. (1982). A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *Journal of molecular biology*, 157(1), 105-132.
- Lee, A. C. L., Harris, J. L., Khanna, K. K., & Hong, J. H. (2019). A comprehensive review on current advances in peptide drug development and design. *International journal of molecular sciences*, 20(10), 2383.
- Leke, R., & Schousboe, A. (2016). The glutamine transporters and their role in the glutamate/GABA-glutamine cycle. *The Glutamate/GABA-Glutamine Cycle: Amino Acid Neurotransmitter Homeostasis*, 223-257.
- Liscano, Y., Oñate-Garzón, J., & Delgado, J. P. (2020). Peptides with dual antimicrobial-anticancer activity: Strategies to overcome peptide limitations and rational design of anticancer peptides. *Molecules*, 25(18), 4245.
- Masisi BK, El Ansari R, Alfarsi L, Rakha EA, Green AR, Craze ML. The role of glutaminase in cancer. *Histopathology*. 2020 Mar;76(4):498-508. doi: 10.1111/his.14014. Epub 2020 Feb 18. PMID: 31596504.

- Matés JM, Campos-Sandoval JA, de Los Santos-Jiménez J, Segura JA, Alonso FJ, Márquez J. Metabolic Reprogramming of Cancer by Chemicals that Target Glutaminase Isoenzymes. *Curr Med Chem.* 2020;27(32):5317-5339. doi: 10.2174/0929867326666190416165004. PMID: 31038055.
- Matés, J. M., Di Paola, F. J., Campos-Sandoval, J. A., Mazurek, S., & Márquez, J. (2020, February). Therapeutic targeting of glutaminolysis as an essential strategy to combat cancer. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 98, pp. 34-43). Academic Press.
- Nicklin, P., Bergman, P., Zhang, B., Triantafellow, E., Wang, H., Nyfeler, B., ... & Murphy, L. O. (2009). Bidirectional transport of amino acids regulates mTOR and autophagy. *Cell*, 136(3), 521-534.
- Robinson, M. M., McBryant, S. J., Tsukamoto, T., Rojas, C., Ferraris, D. V., Hamilton, S. K., ... & Curthoys, N. P. (2007). Novel mechanism of inhibition of rat kidney-type glutaminase by bis-2-(5-phenylacetamido-1, 2, 4-thiadiazol-2-yl) ethyl sulfide (BPTES). *Biochemical Journal*, 406(3), 407-414.
- Scalise, M., Pochini, L., Pingitore, P., Hedfalk, K., & Indiveri, C. (2015). Cysteine is not a substrate but a specific modulator of human ASCT2 (SLC1A5) transporter. *FEBS letters*, 589(23), 3617-3623.
- Schulte, M. L., Fu, A., Zhao, P., Li, J., Geng, L., Smith, S. T., ... & Manning, H. C. (2018). Pharmacological blockade of ASCT2-dependent glutamine transport leads to antitumor efficacy in preclinical models. *Nature medicine*, 24(2), 194-202.
- Wang, J. B., Erickson, J. W., Fuji, R., Ramachandran, S., Gao, P., Dinavahi, R., ... & Cerione, R. A. (2010). Targeting mitochondrial glutaminase activity inhibits oncogenic transformation. *Cancer cell*, 18(3), 207-219.
- Wang, Q., Beaumont, K. A., Otte, N. J., Font, J., Bailey, C. G., van Geldermalsen, M., ... & Holst, J. (2014). Targeting glutamine transport to suppress melanoma cell growth. *International journal of cancer*, 135(5), 1060-1071.
- Wang, Z., Liu, F., Fan, N., Zhou, C., Li, D., Macvicar, T., ... & Zhao, Y. (2020). Targeting glutaminolysis: new perspectives to understand cancer development and novel strategies for potential target therapies. *Frontiers in oncology*, 10, 589508.
- World Health Organization Cancer. [(acesado el 12 de febrero de 2023). Available online: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Wu, J. Y., Chen, C. H., Chang, W. H., Chung, K. T., Liu, Y. W., Lu, F. J., & Chen, C. H. (2011). Anti-cancer effects of protein extracts from *Calvatia lilacina*, *Pleurotus ostreatus* and *Volvariella volvacea*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011.
- Zhou, R., Liu, Z. K., Zhang, Y. N., Wong, J. H., Ng, T. B., & Liu, F. (2019). Research progress of bioactive proteins from the edible and medicinal mushrooms. *Current Protein and Peptide Science*, 20(3), 196-219.

# Cuerpo académico UJE-CA-103 Ciencia y Tecnología de Alimentos

## LGAC: Desarrollo e innovación de Alimentos

Nombre proyecto	Investigador responsable	
Desarrollo de alimentos precocidos por extrusión a base de maíz pigmentado ( <i>Zea mays</i> L.)	Miguel Aguilera Ortiz 	
Caracterización y purificación de la enzima coagulante de la leche presente en la <i>Moringa oleifera</i> y su uso potencial en la elaboración del queso de soya.	Erick Sierra Campos 	
La inhibición de la proteína desacoplante por el extracto de la hoja de la <i>Moringa oleifera</i> favorece la recuperación de las células $\beta$ pancreáticas en ratas diabéticas		
Los polifenoles del extracto de <i>Moringa oleifera</i> evitan la disfunción mitocondrial y estimulan el estado REDOX celular en ratas con diabetes tipo II.		
Identificación y efecto farmacológico de los polifenoles presentes en los azahares de la <i>Moringa oleifera</i>		
El extracto de las hojas de <i>Moringa oleifera</i> protege contra la dislipidemia metabólica en ratas diabéticas al regular la paraoxonosa-1 y la óxido nítrico sintasa		
Compuestos activos con capacidad hipoglucemiante en <i>Cnidoscolus chayamansa</i> (chaya), <i>Euphorbia prostrata</i> (Hierba de la golondrina), y <i>Jathropha dioica</i> (Sangre de drago).	Juan Ramón Esparza Rivera 	
Producción de hortalizas de alta rentabilidad con sustratos y soluciones nutritivas orgánicas bajo invernadero.		
Diseño y uso de cubiertas comestibles a base de polisacáridos para aumentar la vida de anaquel de frutas y hortalizas	Jorge Armando Meza Velázquez 	
Aplicación de tecnologías emergentes para la conservación de alimentos		

## ALIMENTOS

(Alimentos funcionales, biotecnología e innovación de los alimentos)

---



*“Buscando el bien de nuestros semejantes encontraremos el nuestro”  
Platón (427 – 347 a. C); filósofo griego.*

# Contenido de ácido ascórbico en fresa (*Fragaria vesca*) producida con soluciones nutritivas con combinaciones de nitrógeno y potasio

<sup>1</sup>Luna-Zapién, E.A., <sup>2</sup>Fortis-Hernández, M., <sup>1</sup>Meza-Velázquez, J.A., <sup>1</sup>Sierra-Campos, E., <sup>1</sup>Aguilar-Ortiz, M., <sup>1</sup>Esparza-Rivera, J.R.

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Juárez del Estado de Durango, Artículo 123 S/N, Fraccionamiento Filadelfia, CP 35010, Gómez Palacio, Durango, México.

<sup>2</sup>Instituto Tecnológico de Torreón, Carretera Torreón-San Pedro Km 7.5, Ejido Ana. C.P. 27170, Torreón, Coahuila, México.

\*Email: [jresparza02001@yahoo.com](mailto:jresparza02001@yahoo.com)

## RESUMEN

La fresa es una fruta altamente consumida que contiene antioxidantes incluyendo vitamina C, fenólicos y flavonoides, los cuales protegen contra radicales libres causantes de procesos crónico degenerativos y envejecimiento. Por otro lado, la manipulación del aporte de nutrientes durante la producción de fresa puede aumentar la calidad nutricional de este fruto, lo cual resultaría benéfico para la salud de los consumidores. El objetivo del presente estudio fue evaluar el efecto de combinaciones de macronutrientes aportadas a plantas de fresa hidropónica sobre el contenido de ácido ascórbico (vitamina C) del fruto. Las plantas de fresa (variedad San Andrés) fueron producidas en un invernadero de Torreón, Coahuila. Los tratamientos consistieron en la aplicación de 12 soluciones nutritivas con combinaciones de N-K, y fueron realizadas 5 repeticiones. La prueba analítica realizada fue la determinación del contenido de ácido ascórbico mediante Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (Limite de Detección = 11.5 ppm). El diseño aplicado en el presente experimento fue un bifactorial 4x3 (200, 273, 338 y 401 ppm de potasio, y 130, 165 y 196 ppm de nitrógeno). La calidad nutricional de la fresa producida puede ser considerada como alta, y la aplicación de combinaciones de N-K afectó el contenido de vitamina C del fruto, el cual fue de 205.6 - 482.7 mg de AA / 100 g de muestra fresca. Las combinaciones N-K con mayor efecto sobre la calidad nutracéutica de la fresa fueron la que contenía alto nitrógeno (196 ppm) - bajo potasio (200 ppm), seguida de la de bajo nitrógeno (130 ppm) - alto potasio (338 y 401 ppm). Es posible que la planta perciba a dichas combinaciones como un factor estresante (déficit nutricional de K o N), y reaccione produciendo una mayor cantidad de fitoquímicos. Se concluye que la aplicación de combinaciones de nitrógeno-potasio en soluciones nutritivas contribuye a que se obtenga fresa con mayor calidad nutricional

en sistemas de producción hidropónica en invernadero.

**Palabras clave:** *Fresa, fertilización, vitamina C*

## ABSTRACT

Strawberry is a highly consumed fruit that contains antioxidants including vitamin C, phenolics and flavonoids, which protect from free radicals that promote chronic degenerative and aging processes. On the other hand the manipulation of the nutrient supply during strawberry production can increase the nutritional quality of this fruit, which would result beneficial to consumers health. The aim of the current study was to evaluate the effect of macronutrient combinations supplied to hydroponic strawberry plants over the ascorbic acid (vitamin C) content of the fruit. Strawberry plants (San Andrés variety) were produced under greenhouse conditions in Torreón, Coahuila. Treatments consisted in the application of 12 nutritive solutions with nitrogen-potassium combinations, and five replicates were run. The analytical assay run was the quantification of ascorbic acid by using High Performance Liquid Chromatography (Detection Limit = 11.5 ppm). Experimental design was a 4x3 bifactorial (200, 273, 338 and 401 ppm of potassium, and 130, 165 and 196 ppm of nitrogen). The nutritional quality of the strawberry fruits produced can be considered as high, and the N-K combinations applied affected the fruit ascorbic acid content, which was from 205.6 to 482.7 mg of AA / 100 g of fresh sample. The potassium-nitrogen combinations that affected the most were low nitrogen (130 ppm) - high potassium (338 and 401 ppm), and low potassium (200 ppm) - high nitrogen (196 ppm). It is possible that plants perceive the N-K combinations as a stress (N or K supply deficit), and react producing a higher amount of phyto chemicals. It is concluded that

the application of nutritive solutions with potassium-nitrogen combinations contributes to the production of strawberry fruits with a high nutritional quality.

**Keywords:** *Strawberry, fertilization, vitamin C*

## INTRODUCCIÓN

La fresa (*Fragaria vesca*) es uno de los productos frutales más consumidos a nivel mundial con alta rentabilidad económica. En México los estados con mayor producción de este fruto son Baja California, Guanajuato y Michoacán, con una producción aproximada de 93 000 toneladas, que dan una rentabilidad mínima de 50 000 pesos/ha. (INEGI, 2004). La fresa es un producto de excelente calidad nutricional debido a que presenta mayor contenido de compuestos fenólicos y capacidad antioxidante que muchos productos frutales incluyendo el mango, la manzana y la sandía, además de ser considerada una buena fuente de ácido ascórbico o vitamina C, superando a la pera, manzana, ciruela, piña, limón y naranja (Hansawasdi *et al.*, 2006; Krpina *et al.*, 2006). De hecho, una ración de 160 g de fresas frescas aporta hasta 140% de los requerimientos diarios de vitamina C (Voca *et al.*, 2009). La vitamina C es un antioxidante que dona electrones a especies reactivas como hidroxilo, peróxido, superóxido, peroxinitrito y oxígeno, formando compuestos menos reactivos (radical ascorbilo y dehidroascórbico) (Schuler, 1990). El consumo de vitamina C está relacionado con la prevención de diversos tipos de cáncer mediante la inhibición de la formación de células cancerosas y de compuestos nitrosos en el estómago, además de que se estimula el sistema inmune (Hussein *et al.*, 2000). Asimismo, este micronutriente juega un papel importante en la prevención de la enfermedad de Alzheimer (Zulueta *et al.*, 2007).

El contenido de ácido ascórbico en los productos frutales y hortícolas varía entre especies y variedades, y puede estar influenciado por el tipo de suelo, la forma de cultivo y las condiciones climáticas (Beltrán *et al.*, 2009). Las nuevas tendencias del mercado indican que los consumidores prefieren productos mejorados nutricionalmente que tengan buena calidad comercial. Así pues, el mejoramiento de la calidad nutricional de esta fruta sería benéfico para la salud de los consumidores. Sin embargo, la producción de vegetales con mayor contenido nutricional regularmente resulta en la obtención de productos de menor calidad comercial, además de bajos rendimientos. La aplicación de niveles

mayores de ciertos macronutrientes (específicamente nitrógeno y potasio) durante la producción de vegetales ha contribuido a mejorar la calidad de dichos productos, además de impactar positivamente en su rendimiento (Voca *et al.*, 2009). Algunos investigadores reportan que la manipulación de la aportación de nutrientes como nitrógeno, potasio, fósforo, azufre, calcio y magnesio en el suelo durante la producción de fresa afecta el contenido de fitoquímicos (incluyendo el ácido ascórbico o vitamina C) en el fruto. El nitrógeno es un elemento muy móvil en la planta (Rodríguez *et al.*, 2001) que forma parte de las proteínas y otros compuestos orgánicos esenciales como aminoácidos, enzimas, coenzimas, vitaminas, clorofila, ácidos nucleicos, aminos, amidas, nucleoproteínas y clorofila (Ruano, 2003). El contenido de N en la planta varía entre 2 y 4% en materia seca, y es absorbido tanto en forma nítrica (ion nitrato  $\text{NO}_3^-$ ), como amoniacal (ion amonio  $\text{NH}_4^+$ ), siendo ambos metabolizados por la planta. La falta o deficiencia de N estimula la activación de la ruta bioquímica de los flavonoides, pero no tiene un efecto notable sobre la ruta bioquímica de Shikimate, la cual produce fenilalanina. El incremento de las aplicaciones de nitrógeno resulta en aumento del crecimiento de tejido vegetativo y se obtienen frutos más grandes. No obstante, dichos frutos tienen menor calidad nutraceútica debido a la disminución en contenido de fitoquímicos y ácido ascórbico por efecto de dilución (Stefanelli *et al.*, 2010). El potasio es un nutriente vegetal indispensable que participa en la activación de enzimas requeridas en la formación de almidones y proteínas (Salisbury y Ross, 2000). Este nutriente mantiene la permeabilidad de las membranas celulares, aumenta la concentración del contenido celular (esto contribuye a que la planta tenga mayor resistencia a las bajas temperaturas), reduce la velocidad de transpiración y desecación de la planta, además que favorece el desarrollo de raíces (Carretero *et al.*, 2002). En el caso de productos frutales como las fresas se ha reportado que requieren altos niveles de K para un buen tamaño, sabor, rendimiento y calidad de conservación de la fruta (Morgan, 2000). Este macro nutriente tiene diversas funciones en el metabolismo primario y secundario de las plantas. Las funciones de este nutriente en el metabolismo primario que incluyen aumento en el ajuste osmótico, absorción y/o retención de agua, y en el equilibrio fito-hormonal, además de regulación de la síntesis de proteína, funciones enzimáticas en general, y conductividad de los estomas, lo cual mejora la fotosíntesis. Por otro lado, entre las funciones de este mineral en el metabolismo secundario

destacan su contribución a la síntesis de compuestos secundarios o defensivos, así como la mejora en el balance oxidativo de la planta mediante estimulación de los sistemas antioxidantes (Wang *et al.*, 2013).

Algunas prácticas agronómicas como la manipulación del aporte nutricional a las plantas (fertilización) han resultado en incremento tanto en el rendimiento de productos vegetales, así como en el contenido de compuestos nutricionales en frutas y vegetales, lo cual representa un área de oportunidad para el mejoramiento de la calidad de estos productos alimenticios (De Pascale *et al.*, 2001). Así pues, es posible que la aplicación de diversos niveles de potasio y nitrógeno contribuya a aumentar la calidad nutricional de la fresa producida en condiciones de invernadero en La Laguna. En el presente estudio se evaluó el potencial aumento del contenido de ácido ascórbico de fresa variedad San Andrés producida en invernadero en La Laguna, mediante la manipulación del contenido de dos macro nutrientes vegetales (nitrógeno y potasio) en las soluciones nutritivas aportadas a las plantas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

**Definición de población y muestra.** La unidad experimental consiste en frutos de fresa recolectados cuando tenían madurez comercial (color rojo intenso y textura firme del fruto). Los frutos fueron cosechados de 60 plantas producidas en un invernadero semi automático ubicado en el Instituto Tecnológico de Torreón (Torreón, Coahuila). Los frutos seleccionados para su evaluación de cada tratamiento (30-40 frutos por tratamiento) estaban libres de defectos y daños visibles. Las plantas de fresa variedad San Andrés fueron producidas bajo un sistema hidropónico en macetas que contenían arena de río como sustrato (una planta por maceta), y fueron aplicadas 12 soluciones nutricionales (5 plantas por cada solución nutricional o tratamiento) a las macetas, con combinaciones de N-K (Nitrógeno: 130, 165 y 196 ppm; Potasio: 200, 273, 338 y 401 ppm), con 5 repeticiones (días de recolección) de tratamientos. El tratamiento control fue la solución 165 ppm de nitrógeno / 273 ppm de potasio correspondiente a la solución Steiner (1984) (Tabla 1).

**Tabla 1.** Concentración de elementos minerales en la solución Steiner

Nutriente	Concentración (mg/L)
Nitrógeno	168
Fosforo	31
Potasio	273
Calcio	180
Magnesio	48
Azufre	336
Hierro	2-4
Cobre	0.02
Zinc	0.11
Manganeso	0.62
Boro	0.44
Molibdeno	No considerado

(Steiner, 1984).

**Preparación de muestras.** Los frutos seleccionados fueron troceados y colocados en un liofilizador LABCONCO para su deshidratación. Las muestras liofilizadas fueron luego molidas manualmente hasta obtener un polvo fino, el cual fue colocado en tubos Falcón de 50 mL y almacenado a -20 °C hasta la obtención del extracto.

**Preparación del extracto.** El extracto para cuantificación de ácido ascórbico fue obtenido mezclando muestra (polvo liofilizado de fresa) con metanol grado HPLC en un tubo Falcón de 15 mL agitando la mezcla a 20 rpm. Después, el sobrenadante fue separado y centrifugado a 2000 rpm por 10 minutos, y la fase superior fue extraída y filtrada con filtro de membrana de acetato de celulosa de poro de 0.45  $\mu$ , colocando el extracto en tubos Eppendorf de 2 mL, los cuales fueron almacenados a -20 °C hasta la cuantificación de vitamina C.

**Cuantificación de ácido ascórbico por Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución (HPLC).** La cuantificación de ácido ascórbico fue realizada usando una modificación del método cromatográfico publicado por Berra (2012), basado en el método citado por Barba *et al* (2006). El extracto fue inyectado en un equipo HPLC Hewlett Packard chromatograph (Serie 1200, Palo Alto, Calif., E.U.) utilizando el software Chem Station software para cromatografía de líquidos (Agilent Technologies, Palo Alto, Calif., E.U.). El ácido ascórbico fue eluido en una columna Supelco C18 (150 mm x 5.0  $\mu$  x 0.5 cm) con un flujo de 0.5 mL/min, usando como fase móvil ácido fosfórico al 0.1% (solvente A), y acetonitrilo con ac.

fosfórico al 0.1% (solvente B). La elución fue llevada a cabo iniciando con un 100% de solvente A, manteniendo por 5 minutos esta fase móvil, y luego se modificó hasta tener una mezcla 50% solvente A-50% solvente B a los 25 minutos, y luego se incrementó el solvente B hasta tener 100% a los 30 minutos, y finalmente se tuvo un 100% de solvente A a los 35 minutos. El efluente fue monitoreado a 254 nm en un detector de arreglo de diodos. La presencia de ácido ascórbico fue determinada usando el tiempo de elución de reactivo grado standard HPLC de ácido ascórbico (Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, E.U.).

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE DATOS

El diseño aplicado en el presente experimento fue un bifactorial 4 x 3 (200, 273, 338 y 401 ppm de nitrógeno y 130, 165 y 196 ppm de potasio). Los datos obtenidos fueron analizados mediante un ANOVA bifactorial, y las diferencias entre medias fueron obtenidas mediante la prueba de comparación múltiple de Diferencia Mínima Significativa ( $p < 0.05$ ).

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El contenido de ácido ascórbico (CAA) de la fresa analizada en el presente estudio fue de 205.99 - 482.73 mg de ácido ascórbico (AA)/100 g peso fresco (PF) de fruto (Tabla 2). Los mayores valores de CAA fueron obtenidos en fresas producidas con las soluciones de 130 ppm de nitrógeno (N) - 401 ppm de potasio (K), y de 196 ppm N - 338 ppm K (482.73 y 467.89 mg de AA / 100 g PF respectivamente).

El contenido de ácido ascórbico de la fresa variedad San Andrés analizada en el presente experimento fue mayor que el publicado en otros estudios en frutos cultivados en forma tradicional, en invernadero, y por hidroponía en invernadero (Voca *et al.*, 2009; Lester *et al.*, 2012). El alto contenido de ácido ascórbico en la fresa producida en invernadero en el presente estudio puede ser atribuido a factores tales como la variedad y nutrición de la planta. Asimismo, la fresa fertilizada con solución Steiner (Tratamiento control) tuvo 419.5 mg de AA/100 g PF, mientras que la aplicación de 165 ppm N y 338 ppm K resultó en el contenido más bajo de vitamina C, con 205.59 mg de AA/100 g PF. Algunos investigadores han reportado que niveles adecuados de potasio incrementan la resistencia de la planta a la sequía y contra daños por radicales de oxígeno inducidos por estrés hídrico (Wang *et al.*, 2013), lo cual pudiera estar relacionado con el hecho que el contenido de ácido ascórbico de la fresa producida con niveles óptimos de nitrógeno y potasio no fuera el más alto en el estudio.

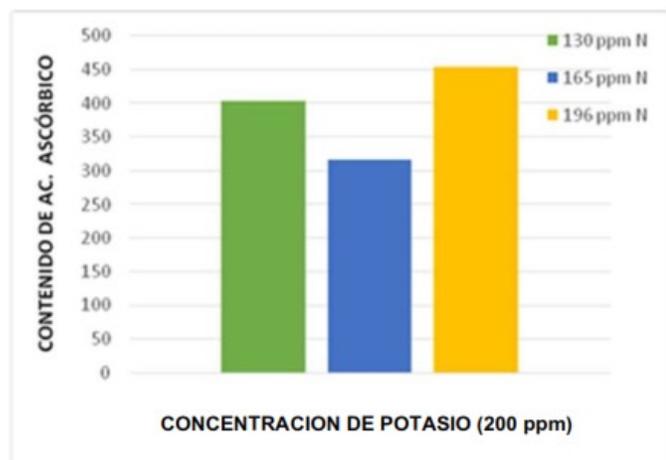
Martín del Molino y Rosón (1970) señala que la nutrición utilizada para las plantas de fresa con macro nutrientes importantes (nitrógeno y potasio) afecta el contenido de ácido ascórbico del fruto. El contenido de ácido ascórbico en productos vegetales es afectado por el tipo o sistema de cultivo y la variedad (Martínez *et al.*, 2010; Sung *et al.*, 2015). Los resultados publicados acerca del efecto del tipo de cultivo sobre el contenido de vitamina C en este fruto son variables, ya que Josuttis *et al.* (2010) reportan que el sistema de cultivo (campo abierto, túnel o invernadero) no afecta el CAA en fresa, mientras que Voca *et al.* (2009) concluyeron que las fresas cultivadas en invernadero presentan mayor contenido de ácido ascórbico que las

**Tabla 2.** Contenido de ácido ascórbico de fresa hidropónica producida en invernadero bajo diferentes dosis de nitrógeno-potasio\*

CONCENTRACIÓN DE NITRÓGENO EN SOLUCIÓN NUTRICIONAL	CONCENTRACIÓN DE POTASIO EN SOLUCIÓN NUTRICIONAL			
	200 ppm	273 ppm	338 ppm	401 ppm
130 ppm	403.18 ABab	333.71 Ab	412.13 Aab	482.73 Aa
165 ppm	315.84 Bb	419.50 Aa	205.59 Bc	341.22 Bab
196 ppm	454.82 Aab	369.76 Ab	467.89 Aa	448.58 Aab

\* Contenido en mg de ácido ascórbico por 100 g de peso fresco. n = 5 repeticiones (fecha de recolección). Diferencias entre medias establecidas mediante la prueba de Dif. Mínima Significativa ( $P < 0.05$ ). Valores seguidos de distintas letras mayúsculas en cada columna son estadísticamente diferentes. Valores seguidos de distintas letras minúsculas en cada renglón son estadísticamente diferentes.

producidas bajo agricultura tradicional. Asimismo, Kim *et al.* (2013) reportan que una temperatura alta del lugar de producción reduce la síntesis de ácido ascórbico en tejidos vegetales, mientras que Wang y Camp (2000) mencionan que una alta intensidad de luz incrementa la producción de azúcares y posiblemente aumenta la síntesis de ácido ascórbico. Asimismo, el contenido de ácido ascórbico de fresa aumentó 27.7 y 44% al aplicar un nivel de potasio inferior al óptimo en combinación con bajo (130 ppm) o alto nivel (196 ppm) de nitrógeno respectivamente (Figura 1).



**Figura 1.** Contenido de ácido ascórbico reportado en (mg de ácido ascórbico / 100 g PF) en fresa producida con bajo nivel de potasio (200 ppm) bajo diferentes niveles de nitrógeno

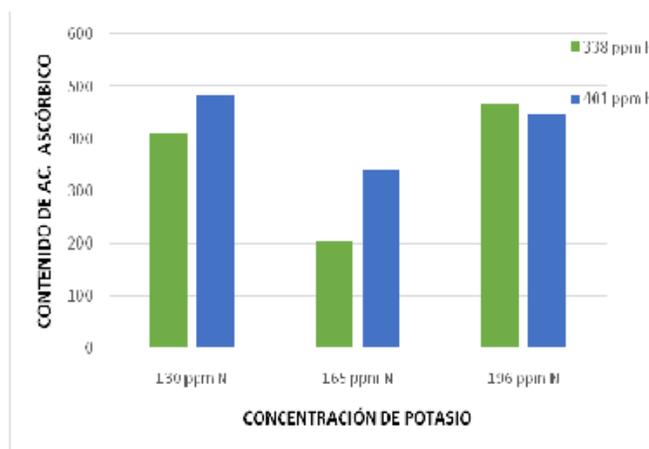
El incremento en contenido de ácido ascórbico en la fresa fertilizada con bajo nivel de potasio puede deberse a dos mecanismos diferentes: activación general en la producción de metabolitos secundarios como respuesta a stress nutricional por el déficit de potasio, o a un aumento de la producción de radicales libres (Wang *et al.*, 2013).

En el presente estudio la concentración de nitrógeno aplicada no fue demasiado baja para representar un estrés nutricional en la planta. Es posible que la aplicación de un nivel bajo de potasio induzca a un aumento en producción de radicales libres de oxígeno, por lo cual se activa la producción de metabolitos con capacidad defensiva antioxidante tales como ácido ascórbico. Se ha reportado que un status con bajo nivel de potasio puede afectar la respuesta del estoma ante estrés inducido por deshidratación, lo cual significa que la planta baja en potasio tiene mayor propensión a deshidratación (Wang *et al.*, 2013).

La aplicación de niveles de potasio superiores al óptimo (338 y 401 ppm) en combinación con alto o bajo nivel

de nitrógeno afectó el contenido de ácido ascórbico de la fresa, obteniendo los CAA más altos del estudio, con valores de 412 a 482.7 mg de AA/100 g de muestra fresca (Tabla 2).

Por otro lado, la aplicación de un nivel óptimo de nitrógeno resultó en un aumento del 66% del contenido de ácido ascórbico al incrementar el potasio de 338 a 401 ppm (Figura 2). Estos resultados difieren de los publicados por Martín del Molino y Rosón (1970), quienes concluyeron que la aplicación de dosis incrementales de potasio aumentó la cantidad de vitamina C en frutos, mientras que al aumentar la concentración del nitrógeno disminuyó el ácido ascórbico del producto.



**Figura 2.** Contenido de ácido ascórbico reportado en (mg de ácido ascórbico / 100 g PF) en fresa producida con alto nivel de potasio y nivel óptimo de nitrógeno

Se han reportado diferentes efectos de la aplicación combinada de alto contenido de nitrógeno, potasio y fósforo, ya que Wu *et al* (2013) indican que fue obtenido menor contenido fenólico en fruto, mientras que Carvajal de Pabón *et al* (2012) publicaron que la aplicación de niveles altos de N-P-K puede aumentar significativamente la capacidad antioxidante del producto.

## CONCLUSIONES

El contenido de ácido ascórbico de la fresa hidropónica producida en invernadero bajo las combinaciones de nitrógeno-potasio aplicadas en el estudio fue de 205.99 - 482.73 mg de ácido ascórbico /100 g peso fresco de fruto. La aplicación de niveles variables de nitrógeno-potasio en soluciones nutritivas afecta el contenido de ácido ascórbico de la fresa hidropónica. El contenido de vitamina C de la fresa hidropónica aumento al aplicar

una solución nutritiva con bajo nivel de nitrógeno y alto nivel de potasio, y con bajo nivel de potasio y alto nivel de nitrógeno. Es requerido evaluar los efectos de la aplicación de niveles variables de nitrógeno-potasio en soluciones nutritivas para aumentar la calidad nutracéutica de vegetales y frutos hidropónicos producidos en invernadero.

## RECONOCIMIENTOS

El presente estudio fue realizado con apoyo del Instituto Tecnológico de Torreón (Torreón, Coahuila).

## CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran que no tienen conflictos de interés de ningún tipo relacionados con el presente manuscrito.

## REFERENCIAS

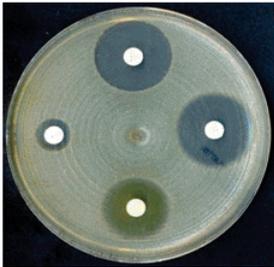
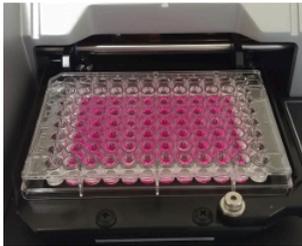
- Barba AIO, Cámara Hurtado M, Sánchez Mata MC, Fernández Ruiz V, López Saénz de Tejada M. Application of a UV-vis detection HPLC method for a rapid determination of lycopene and b-carotene in vegetables. *Food Chemistry* 2006; 95: 328-336.
- Beltrán OMC, Oliva-Coba TG, Gallardo-Velázquez T, Osorio-Revilla YG. Ácido ascórbico, contenido fenólico, y capacidad antioxidante de las variedades roja, cereza, amarilla y blanca del fruto del cactus de la pitaya (*Stenocereus stellatus*). *Agrociencia* 2009; 43: 53-162.
- Berra WG. HPLC method optimization and validation for determination of lycopene in tomato (*Lycopersicon esculentum*, Mill.) fruits. *Science, Technology and Arts Research Journal* 2012; 1: 14-26.
- Carretero C, Doussinague C, Villena F. Téncio en agricultura. Métodos de manejo integrado de plagas y enfermedades. Editorial Juna Carlos López. Madrid España. 2002; 145-148.
- Carvajal de Pabón L, Hadi C, Cartagena R, Peláez C, Gaviria C, Rojano B. Antioxidant capacity of two *Fragaria x ananassa* (Weston) Duchesne (strawberry) varieties subjected to variations in vegetal nutrition. *Revista Cubana de Plantas Medicinales* 2012; 17(1): 37-53.
- De Pascaleet O, Copaja S, Speisky H, Peña RC, Montenegro G. Contenido de flavonoides y compuestos fenólicos de mieles chilenas e índice antioxidante. *Química Nova* 2001; 30: 848.
- Hansawasdi C, Rithiudom S, Chaiprasart P. Quality and antioxidant activity changes during low temperature storage of strawberry fruits. *Acta Horticulturae* 2006; 708: 301-306.
- Hussein M, Williams F, Whait R. The use of ascorbic acid in meat processing. *Journal of Materials Science Letters* 2000; 19: 879-883.
- INEGI. Estadísticas Básicas de la Agricultura en México, Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática 2004, México.
- Josuttis M, Dietrich H, Treutter D, Will F, Linnemannsto L, Kruger E. Solar UVB response of bioactives in strawberry (*Fragaria x ananassa* Duch. L.): A comparison of protected and open-field cultivation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2010; 58: 12692-12702.
- Kim S, Bea R, Na H, Ko K, Chun C. Changes in physicochemical characteristics during fruit development in June-bearing strawberry cultivars. *Horticulture, Environment, and Biotechnology* 2013; 54(1): 44-51.
- Krpina I, Van de Putte B, Hollman P. Catechin contents of foods commonly consumed in the Netherlands. Fruits, vegetables, staple foods and processed foods. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 2006; 48: 1746-1751.
- Lester G, Lewers K, Medina M, Saftner R. Comparative analysis of strawberry total phenolics via Fast Blue BB vs. Folin-Ciocalteau: Assay interference by ascorbic acid. *Journal of Food Composition and Analysis* 2012; 27: 102-107.
- Martín del Molino J, Rosón J. Influencia del nitrógeno y del potasio en la calidad del fruto de la fresa. *Proceedings of the American Society of Horticultural Science* 1970; 92: 354-362.
- Martínez E, Vursavus K, Kelebek H. A study on some chemical and physicomechanic properties of three sweet cherry varieties. *Journal of Food Engineering* 2010; 74: 568-576.
- Morgan L, Proteggente A, Pannala A, Paganga G, Van Buren L, Wiseman S. The antioxidant activity of regularly consumed fruit and vegetables reflects their phenolic and vitamin C composition. *Free Radicals Research* 2000; 36: 217-233.

- Rodríguez DA, Hoyos RM, Chang RM. Soluciones nutritivas en Hidroponía. Formulación y Preparación. Centro de Investigación de Hidroponía y Nutrición Mineral. Primera Edición. Departamento de Biología. Universidad Nacional Agraria La Molina. 2001; 5-8.
- Ruano M. Viveros forestales. Editorial Mundi-Prensa. Barcelona 2003; 33-51.
- Salisbury B. Ross W. Fisiología vegetal. Editorial Grupo Ibero-América. México 2000; 333-343.
- Schuler P. Natural antioxidants exploited commercially, en Food antioxidants. Ed. Hudson Elsevier Applied Science. Londres y Nueva York 1990; 99-170.
- SAS. SAS/STAT User's Guide, version 8, Fourth Ed. Vol. 1 y 2. SAS Institute Inc. 2005, Cary, N.C., E.U.
- Stefanelli S, Goodwin I, Jones R. Minimal nitrogen and water use in horticulture: Effects on quality and content of selected nutrients. Food Research International 2010; 43: 1833-1843.
- Steiner AA. The Universal Nutrient Solution, Proceedings of IWOSC 1984 6th International Congress on Soilless Culture 1984. Wageningen, Holanda. pp. 633-650.
- Sung K, Dong S, Dae Y, Changhoo Ch. Variation of bioactive compounds content of 14 oriental strawberry cultivars. Food Chemistry 2015; 184: 196-202.
- Voca S, Jakobek L, Druzic J, Sindrak Z, Dobricevic N, Seruga M, Kovac A. Quality of strawberries produced applying two different growing systems. Journal of Food Chemistry 2009; 7(3): 201-207.
- Wang M, Zheng Q, Shen Q, Guo S. The critical role of potassium in plant stress response. Molecular Sciences 2013; 14: 7370-7390.
- Wang S, Camp M. Temperatures after bloom affect plant growth and fruit quality of strawberry. Scientia Horticulturae 2000; 85: 183-199.
- Wu Ch, Gao Q, Kjelgren R, Guo X, Wang M. Yields, phenolic profiles and antioxidant activities of Ziziphus jujube mill in response to different fertilization treatments. Molecules 2013; 18: 12029-12040.
- Zulueta A, Niino Y, Kakegawa T, Matsumoto R. Fatty acid profile changes during orange juice-milk beverage processing by high-pulsed electric field. European Journal of Lipid Science and Technology 2007; 109: 25-31.

## Cuerpo Académico UJED-CA-131 Farmacia y productos naturales

LGAC: Caracterización de las propiedades fisicoquímicas y biológicas de los productos naturales

Evaluación y desarrollo de formas farmacéuticas de productos naturales

Nombre del proyecto	Investigador responsable	
Actividad biológica de extractos vegetales de especies del semidesierto	Dra. Concepción García Luján	
Patrones de resistencia a los antimicrobianos en cepas bacterianas y fúngicas de origen nosocomial		
Evaluación de la actividad cicatrizante y antioxidante del extracto etanólico de propóleo	Dr. Miguel Téllez López	
Evaluación de la actividad citotóxica de los extractos vegetales en líneas celulares	Dr. Joaquín Avalos Soto	 

# QUÍMICA FARMACÉUTICA Y CLÍNICA

(Biotecnología, Toxicología, Farmacéutica, Clínica)

---



*“El aburrimiento es una mala hierba,  
pero también una especia que hace digerir muchas otras”*

*Johann Wolfgang von Goethe (1749 – 1832); poeta, novelista y dramaturgo alemán.*

# Digestión *in silico* de alérgenos en 4 especies comestibles de Magnoliophyta y motivos secuenciales en péptidos como marcadores de reactividad cruzada.

Corral Guerrero Iván A., Valdez-Solana Mónica A., Sierra-Campos Erick.

Laboratorio A de investigación. Facultad de Ciencias Químicas Posgrado. UJED, Gómez Palacio.

\*Email: [ericksier@ujed.mx](mailto:ericksier@ujed.mx); [artemio0021@gmail.com](mailto:artemio0021@gmail.com)

## RESUMEN

La reactividad cruzada entre alérgenos de diferentes frutas representa un riesgo para la salud pública a causa de su alta incidencia. A pesar de la relevancia del tema, son limitados los estudios que se han enfocado en analizar el potencial alergénico de los productos de degradación de alérgenos. En este contexto, el propósito de la presente investigación fue analizar a los péptidos resultantes de la digestión *in silico* de los principales alérgenos en 4 especies de Magnoliophyta que cuentan con registro de antecedentes clínicos de reactividad cruzada: *Persea americana* (aguacate), *Musa acuminata* (banana), *Fragaria ananassa* (fresa) y *Mangifera indica* (mango). Los alérgenos analizados mostraron tener una alta estabilidad estructural y térmica, con carga mayormente neutral, y de carácter parcialmente hidrofílico (a excepción de Mus a 3, Mus a 5, Fra a 3 y Man i 4 con naturaleza hidrofóbica). Tras la digestión se predijeron 19 péptidos alergénicos y se encontraron 2 motivos conservados XTPGQCNXXVER y MVIQGEPGAVIR ambos hidrofóbicos de carga neutral, los cuales se conservaron independientes de la proteína y fruta de procedencia. Nuestros resultados sugieren que la conservación secuencial tras la degradación de proteínas es uno de los factores que contribuyen a la reactividad cruzada entre alérgenos, se espera que esta información contribuya al desarrollo de marcadores para la prevención y reducción de la incidencia de reactividad cruzada alimenticia.

**Palabras clave:** Alergia alimenticia, Reactividad cruzada, Bioinformática, Inmunoinformática, Péptido marcador.

## ABSTRACT

Cross-reactivity between allergens from different fruits represents a public health risk due to its high incidence. Despite the relevance of the topic, there are limited studies that have focused on analyzing the allergenic potential of allergen degradation products. In this context, the purpose of this research was to analyze the peptides resulting from the *in-silico* digestion of the main allergens in 4 species of Magnoliophyta that have a record of a clinical history of cross-reactivity: *Persea americana* (avocado), *Musa acuminata* (banana), *Fragaria ananassa* (strawberry) and *Mangifera indica* (mango). The allergens analyzed showed high structural and thermal stability, with a mostly neutral charge, and partially hydrophilic character (except for Mus a 3, Mus a 5, Fra a 3, and Man i 4 with hydrophobic nature). After digestion, 19 allergenic peptides were predicted, and 2 conserved motifs XTPGQCNXXVER and MVIQGEPGAVIR were found, both hydrophobic with a neutral charge, which was conserved independent of the protein and fruit of origin. Our results suggest that sequential conservation after protein degradation is one of the factors contributing to cross-reactivity between allergens, it is expected that this information will contribute to the development of markers for the prevention and reduction of the incidence of dietary cross-reactivity.

**Keywords:** Food allergy, Cross-reactivity, Bioinformatics, Immunoinformatics, Marker peptide.

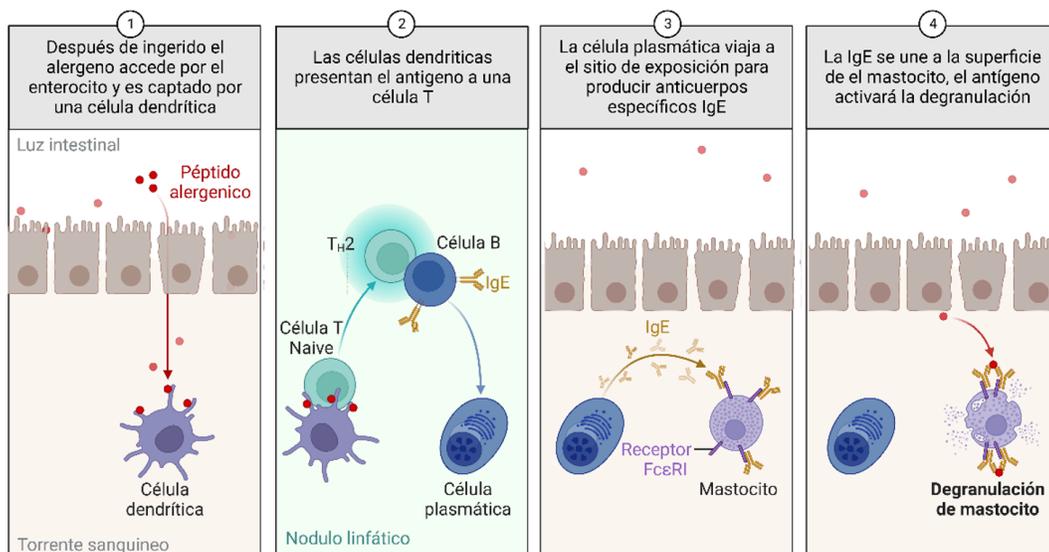
## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de alergias alimentarias ha ido en incremento, actualmente entre 4-6% de la población mundial padece de algún tipo de alergia alimenticia, la razón exacta de este incremento sigue sin comprenderse, esto debido a la complejidad y naturaleza multifactorial de este fenómeno (Elghoudi & Narchi, 2022; Zhang et al., 2022). Actualmente la organización mundial de la salud y la unión internacional de sociedades inmunológicas subcomité de nomenclatura de alérgenos (WHO/IUIS) ha identificado alrededor de 390 proteínas alergénicas (Huang et al., 2018). Dentro del sistema inmunológico, una de las características principales de los anticuerpos es su gran especificidad. Sin embargo, se sabe que una determinada IgE puede reconocer antígenos diferentes. La base etiopatogénica de este hecho está en que el anticuerpo reconoce tan solo una cadena corta de aminoácidos del antígeno (el epítipo), por lo que basta que dos proteínas se asemejen en unos cuantos residuos de aminoácidos para que pueda existir reactividad cruzada (Blanco, 2011). Durante la última década, la reactividad cruzada entre alimentos ha sido reconocida como un problema médico de enorme trascendencia. Al mismo tiempo, numerosos estudios se han centrado en la reactividad cruzada entre especies frutales. Se ha demostrado que entre un 20 y un 60% de los pacientes alérgicos a al menos una fruta presentan reacciones alérgicas a una amplia variedad de estas, y la mayor incidencia se encuentra entre especies como *Persea americana* (aguacate), *Musa acuminata* (banana),

*Fragaria amanassa* (fresa) y *Mangifera indica* (mango). Las manifestaciones clínicas de estas reacciones pueden variar desde el síndrome de alergia oral que incluye labios, boca y garganta, hasta reacciones anafilácticas graves (Blanco Guerra, 2002; Dayıoğlu et al., 2020; Takemura et al., 2020).

Ante la ingesta de frutas una reacción alérgica se regula mediante células T CD4 tipo 2 (Th2), esto quiere decir que las regiones reconocidas como epítipos tienen unión a el complejo mayor de histocompatibilidad clase 2 (CMH II), induciendo la liberación de interleucinas IL-3, IL-4 e IL-5, entre otras citosinas que promueven la proliferación y diferenciación de células B productoras de antígenos específicos (IgE), los cuales terminan en la activación de los mastocitos Figura 1. Debido a que el reconocimiento de antígenos por parte de células T es un paso crítico, los análisis secuenciales de epítipos son cruciales para la comprensión del mecanismo de anafilaxia. De manera general los epítipos para células T cuentan con una longitud de entre 12 y 20 residuos de aminoácidos (una longitud inferior no logra estimular de manera eficiente una reacción por parte de estas células) (Zhou et al., 2021).

La identificación de epítipos para células T en alérgenos provenientes de frutas, es de utilidad en la comprensión de los mecanismos alérgicos, el desarrollo de alimentos hipoalérgicos y diseño de inmunoterapias (diseño de vacunas basadas en epítipos específicos para células T) (Ramesh et al., 2016; Soria-Guerra et al., 2015). De



**Figura 1.** Activación de la respuesta alérgica a péptidos alergénicos (Adaptado de “Activation of Allergic Responses”, por BioRender.com (2012). Recuperado de <https://app.biorender.com/biorender-templates>).

manera tradicional los epítomos para células T se han estudiado sintetizando a estos mismos para análisis *in vitro*, sin embargo, este tipo de enfoque es costoso tanto para la síntesis de péptidos como la preparación del suero, además, de que toma demasiado tiempo, si bien la citometría de flujo como técnica es rápida y eficaz, el equipo es demasiado costoso. Bajo este contexto los análisis bioinformáticos han sido utilizados en la predicción de epítomos para alérgenos en alimentos, con la ventaja de su rendimiento, velocidad, bajo costo (Ahmad et al., 2016; Wang et al., 2020), sin embargo, son pocos los estudios relacionados con productos de hidrólisis de estos alérgenos, o solo se centran en la resistencia de regiones consideradas epítomos a la hidrólisis enzimática por el proceso de digestión. El propósito de la presente investigación es analizar a los péptidos alérgénicos producto de la hidrólisis en los principales alérgenos de las especies ya mencionadas, buscando motivos secuenciales conservados como una explicación a la reactividad cruzada durante la ingesta de estos, ya que, aunque cada alérgeno difiere en origen y estructura, los productos de su degradación nunca han sido estudiados con este enfoque, además, se pretende encontrar en estos mismos marcadores que puedan prevenir una reacción alérgica por reactividad cruzada, puesto casi no se han desarrollado bajo el contexto de que el producto de hidrólisis pueda ser el agente causal de una reacción alérgica (Bianco et al., 2022), únicamente con el propósito del análisis de proteínas pre digestión (Pilolli et al., 2020).

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Diagrama de flujo

La mayoría de los alérgenos mejor caracterizados se encuentran en la base de datos de la WHO/IUIS y están disponibles para que cualquier persona pueda acceder a su registro, sin embargo, aquí no se provee de información conformacional o secuencial de estas moléculas, por lo que se amplió la búsqueda a NCBI y UniProt recopilando los formatos fasta para su posterior análisis alérgico y filogenético siguiendo la metodología ilustrada en el diagrama de flujo Figura 2.

### Moléculas alérgicas

Se recuperaron a los principales alérgenos para las especies frutales de *Persea americana* (aguacate), *Musa acuminata* (banana), *Fragaria amanassa* (fresa) y *Mangifera indica* (mango) de la base de datos de la organización mundial de la salud en WHO/IUIS Allergen nomenclature Sub-committee (<http://www.allergen.org>), las secuencias de residuos de aminoácidos se obtuvieron del NCBI (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) y UniProt (<https://www.uniprot.org/>).

### Análisis fisicoquímico

Por medio de la plataforma de ProtParam tool en el servidor de Swiss Institute of Bioinformatics (<https://web.expasy.org/cgi-bin/protparam>) se realizó un



**Figura 2.** Diagrama de flujo para obtención de péptidos y evaluación de su alergenicidad.

análisis fisicoquímico de las moléculas alergénicas, donde se evaluaron los siguientes parámetros: peso molecular, punto isoeléctrico teórico, composición y carga de residuos de aminoácidos, índice de inestabilidad, índice alifático y promedio de hidropatía (GRAVY).

### Predicción de epítomos para linfocitos T

Los epítomos para linfocitos T “MHC-II” fueron predichos por medio del servidor MHCII en la plataforma de IEDB (Immune Epitope Database Analysis Resource) (<http://tools.iedb.org/mhcii/>) con cada una de las secuencias de residuos de aminoácidos de las proteínas alergénicas, en donde se evaluó la capacidad de unión a HLA II (Human leucocyte antigens class II). Cada secuencia fue ingresada en formato FASTA y procesada por el método recomendado por IEDB (consensus y NetMHCIIpan). Como criterios fue seleccionada una longitud de 12-20 residuos de aminoácidos por default como sugerencia del servidor, y se recuperaron a los epítomos con un ranking percentil igual o menor a 2.

### Evaluación de alergenicidad

Los epítomos generados por EIEDB fueron cargados en el servidor de AllerTop 2.0 (<https://www.ddg-pharmfac.net/AllerTOP/>), en donde en base a la hidrofobicidad, propensión a formación de alfa hélices, abundancia relativa y propensión a formación de láminas beta se predijo su propensión alergénica, se descartaron a todas las moléculas que no fueron consideradas como potenciales alérgenos por este servidor.

### Digestión *in silico*

Las secuencias de los alérgenos recuperados en WHO/IUIS Allergen nomenclature Sub-committee fueron digeridas por el servidor online de PeptideCutter ([https://web.expasy.org/peptide\\_cutter/](https://web.expasy.org/peptide_cutter/)), de aquí se recuperaron únicamente a los péptidos con longitud de 12-20 residuos de aminoácidos luego se ingresaron a el servidor de AllerTop 2.0 donde se consideraron únicamente aquellos que se predijo podían ser alergénicos.

### Alineamiento de secuencias

A partir de servidor de Clustal Omega (<https://www.ebi.ac.uk/Tools/msa/clustalo/>) fue realizado un alineamiento secuencial para identificar a los motivos conservados entre los epítomos predichos y péptidos alergénicos.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

La secuencia de cada uno de los alérgenos fue recuperada de NCBI, en la Tabla 1 se muestran a detalle sus propiedades fisicoquímicas. El índice de estabilidad se mantuvo en el rango de 25.07 a 39.51 (lo que indica que estructuralmente las moléculas son muy estables), el punto isoeléctrico promedio fue de 6.43, aunque Per a, Mus a 3 y Fra a 3 fueron los únicos alérgenos con valores que se ubicaban en el rango alcalino. Los valores negativos del índice GRAVY nos indicó que la mayoría de las moléculas alergénicas son fundamentalmente hidrofílicas, caso contrario de Mus a 3, Mus a 5, Fra a 3 y Man i 4 de carácter hidrofóbico, de las cuales Fra a 3 (GRAVY 0.544) es el alérgeno más hidrofóbico (Gasteiger et al., 2005; Kyte & Doolittle, 1982). El índice alifático por su parte señala la estabilidad estructural de las proteínas a altas temperaturas, entre los alérgenos estudiados se muestra una resistencia moderada al aumento de temperatura, en donde Mus a 3 presentó la mayor resistencia térmica (índice alifático 102.31), cuyo valor es comparable a proteínas descritas en termófilos (Ikai, 1980).

Bajo un proceso de digestión normal los alérgenos de las cuatro especies frutales seleccionadas serán hidrolizados por pepsina y tripsina en el estómago, lo que les permitirá atravesar la pared entérica poniéndose en contacto con las células T, desencadenando una respuesta inmune (reacción alérgica) (Huang et al., 2018). Peptidecutter se utilizó con el propósito de simular la digestión de estos alérgenos, generando una variedad de péptidos en donde se recuperaron aquellos con el potencial de inducir a la respuesta inmune. Se consideraron únicamente secuencias con longitudes entre 12 y 20 residuos de aminoácidos, 2 de las 12 secuencias analizadas no generaron péptidos con las características ya mencionadas (Mus a 2 y Mus a 3), aunque Fra a 1 generó péptidos con estas características, al ser evaluados por el servidor de AllerTOP 2.0 no se detectó potencial alergénico, por lo que fueron descartados para el propósito de esta investigación. En promedio después de la hidrólisis cada alérgeno generó 2 péptidos con capacidad de inducir respuesta inmune, la mayoría de los péptidos alergénicos fueron generados a base de tripsina. Sin embargo, no hubo similitudes significativas en cuanto a predicción de alelos Tabla 2.

Finalmente se identificaron dos consensos con regiones altamente conservadas en los péptidos resultantes tras la digestión *in silico*, los cuales fueron detectados

**Tabla 1.** Propiedades fisicoquímicas de las proteínas alergénicas.

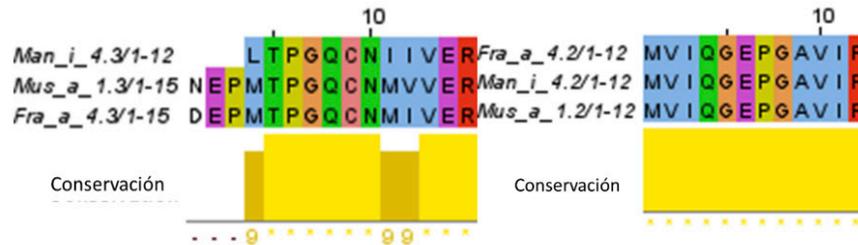
Fruta	Alérgeno	PM	NCR	PCR	TP	II	IA	G
<i>Persea americana</i> (Aguacate)	Per a 1	34586	19	23	8.25	37.44	66.56	-0.113
<i>Musa acuminata</i> (Banana)	Mus a 1	14042	16	9	4.56	25.98	85.65	-0.008
<i>Musa acuminata</i> (Banana)	Mus a 2	33517	22	22	6.77	35.17	59.09	-0.201
<i>Musa acuminata</i> (Banana)	Mus a 3	4115	1	3	8.58	25.56	102.31	0.354
<i>Musa acuminata</i> (Banana)	Mus a 4	21231	14	14	6.33	25.07	46.85	-0.318
<i>Musa acuminata</i> (Banana)	Mus a 5	33423	19	18	5.89	39.51	89.74	0.000
<i>Fragaria ananassa</i> (Fresa)	Fra a 1	17784	25	20	5.97	25.03	79.25	-0.557
<i>Fragaria ananassa</i> (Fresa)	Fra a 3	11583	1	10	9.34	33.33	99.40	0.544
<i>Fragaria ananassa</i> (Fresa)	Fra a 4	14067	16	9	4.63	29.98	90.76	-0.051
<i>Mangifera indica</i> (Mango)	Man i 1	29691	20	20	6.84	27.71	56.22	-0.215
<i>Mangifera indica</i> (Mango)	Man i 2	17823	24	17	5.47	32.86	87.12	-0.305
<i>Mangifera indica</i> (Mango)	Man i 4	14017	15	8	4.55	27.75	99.01	0.057

PM, Peso molecular; NCR, residuos con carga negativa; PCR, residuos con carga positiva; TP, punto isoeléctrico; II, índice de inestabilidad; IA, índice alifático; G, índice de hidrofobicidad.

**Tabla 2.** Péptidos alergénicos tras la digestión

<b>Alergeno</b>	<b>Posición</b>	<b>Proteasa</b>	<b>Péptido</b>	<b>Alelo (HLA II)</b>
<b>Man i 1</b>	38	Pepsina (pH1.3) (pH>2)	NVMSQNCDCAPNL	HLA- DQA1*01:01/DQB1*05:01
<b>Man i 2</b>	18	Tripsina	HHNSETTTAVAPSR	HLA- DQA1*01:02/DQB1*06:02
<b>Man i 4</b>	53	Pepsina (pH1.3) (pH>2)	PQLKPEEITGIMND	HLA- DQA1*03:01/DQB1*03:02
	84	Tripsina	MVIQGEPEGAVIR*	HLA-DRB1*13:02
	121	Tripsina	LTPGQCNIIVER*	HLA-DRB1*13:02
<b>Per a 1</b>	100	Pepsina (pH1.3) (pH>2)	INNPDAVATDPVIS	HLA- DQA1*05:01/DQB1*02:01
	125	Tripsina	MTPQSPKPSCHNVITGR	HLA- DQA1*05:01/DQB1*03:01
	156	Tripsina	GVITNIINGGIECGK	HLA-DRB1*13:02
<b>Mus a 1</b>	84	Tripsina	MVIQGEPEGAVIR*	HLA-DRB1*13:02
	121	Tripsina	NEPMTPGQCNMVVER*	HLA- DQA1*01:02/DQB1*06:02
<b>Mus a 4</b>	43	Tripsina	TINVNAGTTGGR	HLA- DQA1*05:01/DQB1*03:01
	132	Pepsina (pH1.3) (pH>2)	CAADINGQCPGA	HLA- DQA1*03:01/DQB1*03:02
<b>Mus a 5</b>	239	Pepsina (pH>2)	VGGANVAVVVSESGW	HLA- DQA1*03:01/DQB1*03:02
	255	Pepsina (pH>2)	PSAGGGAEASTSNAQT	HLA- DQA1*05:01/DQB1*03:01
<b>Fra a 3</b>	40	Pepsina (pH1.3) (pH>2)	PIAQAITCGQVASNISPCL	HLA-DRB3*02:02
	58	Tripsina	SGGAVPAACCSGIR	HLA- DQA1*05:01/DQB1*03:01
<b>Fra a 4</b>	52	Tripsina	PQLKPEEVTGIVR	HLA-DRB1*04:01
	84	Tripsina	MVIQGEPEGAVIR*	HLA-DRB1*13:02
	121	Tripsina	DEPMTPGQCNMIVER*	HLA- DQA1*01:02/DQB1*06:02

\*Péptidos con relación secuencial



**Figura 3.** Alineación de los péptidos con secuencias conservadas y su grado de conservación.

por alineamiento de secuencias, XTPGQCNXXVER y MVIQGEPPGAVIR, el primer consenso es de naturaleza neutral altamente hidrofóbico a causa de los residuos PGCNV, si bien existen 3 residuos variables, los sustituyentes que se encontraron en esta investigación conservan características hidrofóbicas (Leucina, Metionina y Valina) por lo que las variantes conservaran este mismo carácter. Para el segundo consenso el número de residuos hidrofóbicos es mayor MVIQGEPPGAVIR y solo posee un residuo ácido (E) y básico (R) por lo que es considerado neutral, en este no se encontró variabilidad, y se conservaron en su totalidad los residuos Figura 3. *Persea americana* fue la única especie que no compartió motivos secuenciales con las demás especies pese a lo reportado por otras investigaciones (El-Faham et al., 2020) peanuts and grass and tree pollens. Here we describe antigenic molecules that cross-react with rabbit anti-*S. mansoni* IgG antibodies in extracts of the house dust mite (HDM, esto sugiere que en este caso los productos de hidrólisis no ocasionan reactividad cruzada.

Para las frutas que, si compartieron motivos, cada péptido resultó de la digestión por tripsina, lo que sugiere que en la ingesta de cualquiera de las especies ensayadas la sensibilización y reactividad cruzada puede llevarse a cabo a nivel gastrointestinal. La resistencia, conservación y estabilidad de estos motivos los hace potenciales candidatos a convertirse en marcadores a manera de prevención de una reacción alérgica producto de reactividad cruzada. Si bien existen marcadores de secuencias alérgicas, estos en su mayoría solo se utilizaron para el análisis de proteínas previas a su digestión sin considerar a los productos de hidrólisis (Pilolli et al., 2020), Bianco et al. realizó una de las pocas investigaciones que consideran a los productos de digestión de alérgenos sobre *Arthrospira platensis* (alga spirulina) que es un suplemento alimenticio de libre venta, donde se reportaron a 3 péptidos con potencial alérgico (Bianco et al., 2022). Nuestros resultados demostraron que tras la digestión de las

especies frutales analizadas hay secuencias que se conservan independientemente de la especie, que son capaces de desencadenar una respuesta alérgica, por lo que las secuencias obtenidas en este estudio pueden ser utilizadas bajo un nuevo enfoque previamente inexplorado como marcadores de reactividad cruzada para la prevención de reacciones alérgicas, puesto a que se conoce la severidad y el riesgo para la salud que estas representan.

## CONCLUSIÓN

Por digestión *in silico* se generaron péptidos a partir de los principales alérgenos de 4 frutas en especies de Magnoliophyta, evaluando su alergenicidad por servidores online principalmente AllerTop 2.0 e IEDB, se predijeron 19 péptidos capaces de inducir una respuesta inmune tras su digestión, y se encontró por alineamiento de secuencias que existen 2 motivos conservados XTPGQCNXXVER y MVIQGEPPGAVIR los cuales son independientes de la proteína y fruta de procedencia, nuestros resultados sugieren que este es uno de los factores que contribuye a la reactividad al cruzada al ingerir frutas de especies de Magnoliophyta En esta investigación, los métodos de carácter bioinformático fueron eficientes para la predicción y análisis de péptidos alérgicos, estos resultados pueden ayudar a comprender el mecanismo de sensibilización y reactividad cruzada por ingesta de *Mangifera indica*, *Fragaria ananasa*, *Persea americana* y *Musa acuminata*, además, se espera que esta información contribuya al desarrollo de marcadores para la prevención y reducción de la incidencia de reactividad cruzada alimenticia.

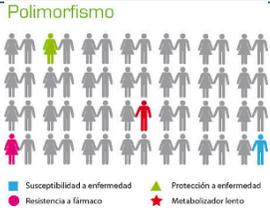
## REFERENCIAS

- Ahmad, T. A., Eweida, A. E., & El-Sayed, L. H. (2016). T-cell epitope mapping for the design of powerful vaccines. *Vaccine Reports*, 6, 13–22. <https://doi.org/10.1016/j.vacrep.2016.07.002>
- Bianco, M., Ventura, G., Calvano, C. D., Losito, I., & Cataldi, T. R. I. (2022). Discovery of marker peptides of spirulina microalga proteins for allergen detection in processed foodstuffs. *Food Chemistry*, 393, 133319. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2022.133319>
- Blanco, C. (2011). Repercusión clínica de la reactividad cruzada en alergia a alimentos. *Alergología e Inmunología Clínica*, 16(2), 30–35.
- Blanco Guerra, C. (2002). Síndrome látex-frutas. *Allergología et Immunopathología*, 30(3), 156–163. [https://doi.org/10.1016/S0301-0546\(02\)79109-X](https://doi.org/10.1016/S0301-0546(02)79109-X)
- Dayıoğlu, A., Akgiray, S., Nacaroglu, H. T., & Bahçeci Erdem, S. (2020). The Clinical Spectrum of Reactions Due to Banana Allergy. *Bagcilar Medical Bulletin*, 5(2), 60–63. <https://doi.org/10.4274/bmb.galenos.2020.04.013>
- El-Faham, M. H., Gai, F., Igetei, J. E., Richter, S., Falcone, F. H., Schramm, G., & Doenhoff, M. J. (2020). Antigenic cross-reactivity between *Schistosoma mansoni* and allergenic invertebrates putatively due to shared glycanic epitopes. *Scientific Reports*, 10(1), 3350. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-59892-6>
- Elghoudi, A., & Narchi, H. (2022). Food allergy in children—the current status and the way forward. *World Journal of Clinical Pediatrics*, 11(3), 253–269. <https://doi.org/10.5409/wjcp.v11.i3.253>
- Gasteiger, E., Hoogland, C., Gattiker, A., Duvaud, S., Wilkins, M. R., Appel, R. D., & Bairoch, A. (2005). Protein Identification and Analysis Tools on the ExPASy Server. In *The Proteomics Protocols Handbook* (Vol. 112, pp. 571–607). Humana Press. <https://doi.org/10.1385/1-59259-890-0:571>
- Huang, J., Liu, C., Wang, Y., Wang, C., Xie, M., Qian, Y., & Fu, L. (2018). Application of in vitro and in vivo models in the study of food allergy. *Food Science and Human Wellness*, 7(4), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.fshw.2018.10.002>
- Ikai, A. (1980). Thermostability and aliphatic index of globular proteins. *Journal of Biochemistry*, 88(6), 1895–1898. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.jbchem.a133168>
- Kyte, J., & Doolittle, R. F. (1982). A simple method for displaying the hydropathic character of a protein. *Journal of Molecular Biology*, 157(1), 105–132. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(82\)90515-0](https://doi.org/10.1016/0022-2836(82)90515-0)
- Pilolli, R., Nitride, C., Gillard, N., Huet, A.-C., van Poucke, C., de Loose, M., Tranquet, O., Larré, C., Adel-Patient, K., Bernard, H., Mills, E. N. C., & Monaci, L. (2020). Critical review on proteotypic peptide marker tracing for six allergenic ingredients in incurred foods by mass spectrometry. *Food Research International*, 128, 108747. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108747>
- Ramesh, M., Yuenyongviwat, A., Konstantinou, G. N., Lieberman, J., Pascal, M., Masilamani, M., & Sampson, H. A. (2016). Peanut T-cell epitope discovery: Ara h 1. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 137(6), 1764–1771.e4. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.12.1327>
- Soria-Guerra, R. E., Nieto-Gomez, R., Govea-Alonso, D. O., & Rosales-Mendoza, S. (2015). An overview of bioinformatics tools for epitope prediction: Implications on vaccine development. *Journal of Biomedical Informatics*, 53, 405–414. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2014.11.003>
- Takemura, Y., Takaoka, Y., Arima, T., Masumi, H., Yamasaki, K., Nagai, M., Sugimoto, K., Hamada, M., Takano, T., Doi, M., Kawakami, T., & Kameda, M. (2020). Association between fruit and vegetable allergies and pollen-food allergy syndrome in Japanese children: a multicenter cross-sectional case series. *Asia Pacific Allergy*, 10(1), e9. <https://doi.org/10.5415/apallergy.2020.10.e9>
- Wang, C., Wang, Y., Liu, G., & Fu, L. (2020). Food allergomics based on high-throughput and bioinformatics technologies. *Food Research International*, 130, 108942. <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2019.108942>

- Zhang, Q., Wang, Y., & Fu, L. (2022). Application of (multi-)omics approaches for advancing food allergy: an updated review. *Current Opinion in Food Science*, 46, 100854. <https://doi.org/10.1016/j.cofs.2022.100854>
- Zhou, F., He, S., Sun, H., Wang, Y., & Zhang, Y. (2021). Advances in epitope mapping technologies for food protein allergens: A review. *Trends in Food Science & Technology*, 107, 226–239. <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.10.035>

## Cuerpo académico UJED-CA-137 Patologías de origen ambiental

### LGAC: Alteraciones bioquímicas y moleculares asociadas a enfermedades de origen ambiental

Nombre proyecto	Investigador responsable	
Identificación de biomarcadores pronóstico en pacientes diagnosticados con COVID-19, su asociación con el estado general de salud y su calidad de vida postinfección en población de la Comarca Lagunera de Durango	<p style="text-align: center;">Polimorfismo</p> 	
Estudios de los efectos adversos causados por la exposición a nitratos en mujeres embarazadas		
Contaminantes asociados al síndrome de ovario poliquístico	<p style="text-align: center;">Dra. Rebeca Pérez Morales</p> 	
Alteraciones de la glándula tiroides y determinación de oncogenes por consumo de agua contaminada por nitratos		
Toxicología, farmacología y ambiente asociado a la salud infantil	<p style="text-align: center;">Dra. Esperanza Yasmín Calleros Rincón</p>  <p style="text-align: center;">Dr. Edgar Héctor Olivas Calderón</p>	

# QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

## PERFIL DE INGRESO

Conocimientos generales de: Química, Física, Matemáticas y Biología

Ser creativo y observador, tener capacidad de síntesis y análisis crítico

Tener espíritu emprendedor, una actividad proactiva y capacidad para trabajar en equipo.

## PERFIL DE EGRESO

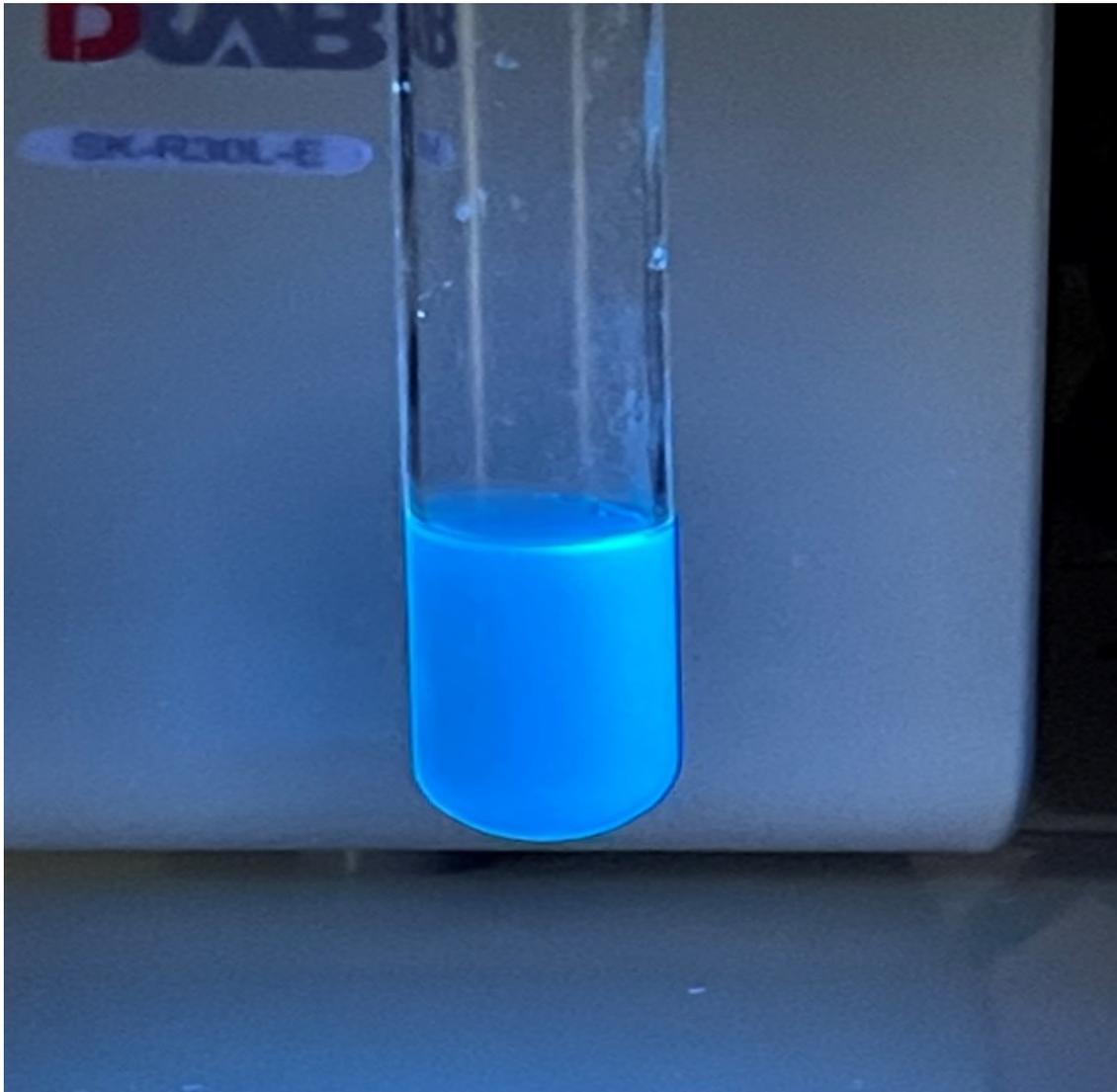
- Resuelve problemas en las áreas de biotecnología, ciencias de los alimentos, diagnóstico clínico, ambiental y farmacéutico
- Se dedica a la producción de bienes y servicios en las áreas relacionadas con la salud, química-farmacéutica, legal, patología, forense, diagnóstico clínico, etc.
- Se desarrolla con ética y responsabilidad la innovación de productos farmacéuticos con el propósito de mejorar la calidad de vida del paciente.



## CIENCIAS BIOMÉDICAS

(Salud, Epidemiología, Nutrición)

---



*"Aprender sin pensar es inútil. Pensar sin aprender, peligroso"*  
*Confucio (551 – 479 a. C); filósofo chino.*

# Síntomas neurocognitivos en el síndrome post-COVID-19: una revisión

## Neurocognitive symptoms in post-COVID-19 syndrome: a review

<sup>1</sup>Arroyo-Quiroz Carmen, <sup>1</sup>García Moncada Jocelyn y <sup>1</sup>Alavez Silvestre.

<sup>1</sup>Departamento de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Lerma, Estado de México, México.

\*Email: s.alavez@correo.ler.uam.mx

### RESUMEN

Se estima que, a nivel mundial, se han presentado un total de 676 millones de casos de infecciones por SARS-CoV-2 que provoca la enfermedad por coronavirus conocida como COVID-19. Un alto porcentaje de estos casos ha presentado síntomas que se mantienen después de la fase aguda de la infección, a lo que se conoce como síndrome de COVID largo o COVID prolongado. De manera interesante, un alto porcentaje de estos pacientes han reportado alteraciones neurocognitivas. La fatiga, cefalea y la disfunción cognitiva; manifestada como problemas de concentración, déficits de memoria a corto plazo, pérdida general de memoria, disminución específica de las habilidades de atención, deterioro de las funciones ejecutivas y coordinación psicomotora, se encuentran entre los más comunes. Algunos pacientes también sufren problemas de sueño, depresión, ansiedad y trastorno de estrés postraumático. Los pacientes con COVID prolongado pueden presentar hipo metabolismo cerebral, hipoperfusión de la corteza cerebral y cambios en la estructura cerebral y la conectividad funcional. En esta revisión se analizará la evidencia disponible acerca de los síntomas neurocognitivos en el síndrome de COVID largo. Aunque la evidencia epidemiológica aún es limitada, los resultados muestran que la fatiga es el síntoma más común, prevalente en el 28% de los pacientes. También se encontraron prevalencias altas de dolor de cabeza, problemas cognitivos, depresión y ansiedad. Adicionalmente, las mujeres y pacientes con infección grave/crítica por COVID-19 tienen un mayor riesgo de experimentar síntomas post-COVID neurocognitivos.

**Palabras clave:** COVID-19 largo, síndrome de post-COVID-19, síntomas neurocognitivos, síntomas neurológicos, síntomas cognitivos, fatiga, anosmia, ageusia, cefalea

### ABSTRACT

A total of 676 million cases of COVID-19, an infectious disease caused by the SARS-CoV-2 virus, have been estimated worldwide. A high percentage of these cases presented persisting symptoms even after the acute phase of the infection, a condition known as long COVID syndrome or prolonged COVID. Interestingly, neurocognitive symptoms have been reported in more than 30% of those patients. Fatigue, headache, and cognitive dysfunction; such as, concentration problems, short-term memory deficits, general memory loss, specific decline in attention skills, language and praxis, coding and verbal fluency, executive function impairment and psychomotor coordination, are among the most common. Several patients also suffer from sleep problems, depression, anxiety, and post-traumatic stress disorder. Patients with prolonged COVID may present with cerebral hypometabolism, hypoperfusion of the cerebral cortex, and changes in brain structure and functional connectivity. This review will analyze the available evidence about neurocognitive symptoms in long-term COVID syndrome. Although the epidemiological evidence is still limited, the results show that fatigue is the most common symptom, prevalent in 28% of the patients. High prevalence of headache, cognitive problems, depression and anxiety were also found. The review of the evidence on risk factors suggested that women and those with severe/critical COVID-19 infection were at higher risk of experiencing post-COVID neurocognitive symptoms.

**Key words:** Long COVID, post-COVID-19 syndrome, neurocognitive symptoms, neurological symptoms, cognitive symptoms, fatigue, anosmia, ageusia.

## INTRODUCCIÓN

La epidemia por COVID-19 es, sin duda, un reto sin precedentes en la historia de la salud pública a nivel mundial. El número estimado de infectados, desde sus inicios, en diciembre de 2019 y hasta el 10 de marzo de 2023, se ha estimado en más de 676 millones de personas (Hopkins, 2023). Este número se sigue incrementando a pesar del descenso en los casos graves y la mortalidad asociada a esta enfermedad. Aunado al cambio en las infecciones, muchas personas presentan síntomas después de la infección aguda por COVID-19, este síndrome es el conocido como COVID prolongado, COVID largo o síndrome de post-COVID (Lopez-Leon S, 2021).

De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), el síndrome pos-COVID-19 se define como “la continuación o desarrollo de nuevos síntomas 3 meses después de la infección inicial por SARS-CoV-2, con una duración de estos síntomas de al menos 2 meses sin otra explicación” (WHO., 2022). Los síntomas de esta condición van desde la fatiga, dificultad para respirar, tos, insomnio y mialgia, entre otros (Alkodaymi et al., 2022). Alteraciones de carácter neurocognitivo han sido reportados frecuentemente y se encuentran entre de mayor prevalencia (De Luca et al., 2022). Las manifestaciones neurológicas del SARS-CoV2 pueden agruparse en 3 categorías: del sistema nervioso central (mareos, dolor de cabeza, enfermedad cerebrovascular, convulsiones, alteración de la conciencia), del sistema nervioso periférico (anosmia, ageusia, discapacidad visual, dolor neuropático, síndrome de Guillain-Barré y variantes) y lesión musculoesquelética (Arriola Torres L.F., 2020).

Algunos autores sugieren que la persistencia de síntomas, en general, se relaciona con la desregulación inmunitaria relacionada con la inflamación (De Luca et al., 2022). En los casos neurológicos, se ha mencionado que la neuro inflamación puede estar relacionada con la aparición de síntomas, a través de una activación de la microglía o de reacciones autoinmunes (Castanares-Zapatero et al., 2022; Martelletti et al., 2021). Además, la infección en general y los síntomas neurológicos en particular, se han relacionado con consecuencias cognitivas y psicológicas en el COVID prolongado que van desde déficits cognitivos y niebla mental hasta síntomas depresivos, ansiedad o insomnio (De Luca et al., 2022; Hartung et al., 2022).

En esta revisión narrativa se analizará la evidencia epidemiológica disponible acerca de los síntomas neurológicos, cognitivos y psicológicos en el síndrome de COVID largo, así como las opciones disponibles para su tratamiento y prevención. En la primera parte se describirá cómo se realizó la búsqueda, posteriormente se mostrarán los resultados obtenidos, la sección de discusión y las conclusiones.

## DESARROLLO

Para llevar a cabo esta revisión narrativa, se realizó una búsqueda exhaustiva en *PubMed*, *Cochrane Library* y *Web of Science* de artículos publicados en inglés o español desde el 1 de noviembre de 2019 hasta el 30 de diciembre de 2022. Los criterios de inclusión incluyen solo a artículos en humanos, publicados en revistas arbitradas en inglés o en español, con un resultado cuantitativo relacionado con síntomas o secuelas neurológicas o cognitivas derivadas de la infección por COVID-19. Se excluyeron artículos de opinión, comentarios o algún otro tipo de artículo que no sea original. La información fue agrupada dependiendo del tipo de síntoma analizado.

### Síntomas neurocognitivos por COVID19

Los síntomas neurocognitivos relacionados con COVID-19 se han reportado desde etapas muy tempranas del inicio de la pandemia. Una revisión sistemática analizó las prevalencias de distintos síntomas en la COVID de larga duración en un total de 47,910 pacientes (Lopez-Leon S, 2021) y encontraron que un 80% de los pacientes estudiados desarrollaban al menos un síntoma en la etapa posterior a la infección aguda. Dentro de los síntomas neurocognitivos, el más prevalente fue la fatiga, seguido del dolor de cabeza y problemas de atención (Lopez-Leon S, 2021). Se reportaron también otros síntomas neurocognitivos con menor prevalencia, entre ellos la ageusia, anosmia, pérdida de memoria, problemas auditivos o tinnitus, mareos, niebla o bruma mental, entre otros. En cuanto a síntomas psiquiátricos, se reportaron prevalencias altas de ansiedad y depresión, en un 14% y 13%, respectivamente (O'Mahoney et al., 2023). A continuación, se analizarán los síntomas con mayor prevalencia.

### Fatiga

Múltiples estudios han analizado el síndrome de fatiga crónica en pacientes con COVID largo y en muchos de ellos se ha encontrado que éste es el síntoma neurológico

reportado con más frecuencia (Figura 1, A) (O'Mahoney et al., 2023; Rao et al., 2022; Yang et al., 2022). Algunos estudios se han enfocado en analizar la frecuencia del síntoma, otros han comparado los factores de riesgo, el riesgo entre hospitalizados y no hospitalizados o el tiempo de duración de la secuela.

La característica básica de esta fatiga es el cansancio extremo, tanto físico como mental, que no disminuye con el reposo y continúa por un periodo largo, acompañada, en muchas ocasiones, de problemas para dormir, malestar post esfuerzo, problemas para concentrarse, entre otros (Ceban et al., 2022). Un metaanálisis de 9944 pacientes analizó los síntomas presentados 12 o más semanas después de la etapa de COVID-19 agudo, con una mediana de duración de 6 meses posteriores a la infección aguda, y encontró que 52.8% (95%CI 19.9%, 84.4%) de los pacientes presentaban fatiga (Pinzon et al., 2022). Estas prevalencias varían dependiendo de la población investigada y el tiempo transcurrido desde el inicio de la infección. Un metaanálisis más reciente que incluyó un total de 70 estudios encontró una prevalencia para fatiga crónica de 28% (IC 95%: 25%, 36%) (O'Mahoney et al., 2023). En cuanto a la duración de los síntomas, los estudios disponibles muestran que, si bien son persistentes, estos van disminuyendo. Un estudio realizado en China en pacientes con diagnóstico previo de COVID-19, analizó los síntomas de COVID largo a los 6, 12 y 24 meses posteriores al inicio de la infección aguda (Huang et al., 2022) y encontró que la fatiga tuvo una prevalencia de 52% a los 6 meses y disminuyó hasta el 30% a los 2 años (Huang et al., 2022). Es importante notar que estudios recientes en pacientes vacunados muestran un efecto protector, sobre todo después de dos dosis, de las vacunas en el desarrollo de COVID largo en general y para la fatiga, en particular (Notarte et al., 2022).

Algunos estudios de cohorte analizaron, además de las prevalencias, los factores de riesgo. Tal es el caso del estudio de Kambhampati et al. (2022), donde la fatiga fue el síntoma más frecuente (55.8%) después de 6 semanas de seguimiento. Es interesante notar que ser mujer (OR 2.4, IC 95%: 1.03, 5.58,  $p = 0.041$ ) y la administración de esteroides durante la estancia hospitalaria (OR: 4.43; IC 95%: 1.9, 10.28,  $p = 0.001$ ), resultaron ser factores de riesgo significativos para la presencia de síntomas posteriores a COVID a las 6 semanas (Kambhampati et al., 2022). Los estudios que se han enfocado en los factores de riesgo han encontrado que existe una mayor

presencia de fatiga en las mujeres, en pacientes de edad avanzada, asmáticos, diabéticos, con insuficiente renal crónica y otras comorbilidades (Emecen et al., 2022).

Estudios previos han reportado una asociación entre la fatiga y los niveles clínicos de depresión y ansiedad (Bol et al., 2009). A pesar de la evidencia de que los síntomas neuropsiquiátricos y la fatiga están fuertemente asociados, es importante reconocer que esta asociación podría deberse en parte a la similitud de los síntomas clínicos, especialmente en personas con depresión (Chaudhuri & Behan, 2004). Además, se ha mostrado que el diagnóstico preexistente de depresión puede aumentar la gravedad de la fatiga en los meses posteriores a la infección por SARS-CoV-2 (Mazza et al., 2020).

Estos hallazgos sugieren una relación entre la fatiga y los trastornos neuropsiquiátricos y cognitivos. Sin embargo, pocos estudios han investigado si estas tres dimensiones de la condición post-COVID-19 están interrelacionadas o son entidades independientes.

### *Cefalea*

La cefalea o dolor de cabeza se muestra como la segunda afección más común durante y después de la infección aguda por SARS-CoV2. Los virus respiratorios en general pueden causar síntomas neurológicos, siendo el dolor de cabeza uno de los más comunes. La cefalea es un síntoma contemplado en infección viral sistémica según la Clasificación Internacional de Trastornos por Cefalea (Pennisi et al., 2020). Los mecanismos exactos del dolor de cabeza atribuido a la infección sistémica aún no se han determinado con claridad, aunque entre las posibles causas se considera a la fiebre y a los pirógenos exógenos o endógenos, los efectos directos de los propios microorganismos y la activación de varios mediadores inmunoinflamatorios (citoquinas, glutamato, ciclooxigenasa-2), sistema de prostaglandina E2, sistema de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno (Bobker & Robbins, 2020). Sin datos patológicos sólidos, la forma exacta en que el virus SARS-CoV2 afecta el sistema nervioso aún es un campo de investigación activo y prometedor.

La cefalea es uno de los primeros síntomas en aparecer durante la etapa aguda de la infección, se estima que está presente en un 14 a un 60% de los casos; además, en muchos casos se mantiene posterior a la etapa aguda (Tana et al., 2022). La prevalencia de la cefalea también fue

variable dependiendo de la población y la temporalidad; en el metaanálisis de O'Mahoney (O'Mahoney et al., 2023) que incluyó 27 estudios se encontró una prevalencia de 7% (IC 95%: 5%, 9%) (Figura 1, B), los valores en los estudios más recientes varían desde un 7% hasta un 12% (Alkodaymi et al., 2022; Premraj et al., 2022). En otro estudio, por ejemplo, un meta-análisis que incluyó 28,438 participantes, la prevalencia general de cefalea un mes después del inicio de la fase aguda fue de 10.2%; a los dos meses fue de 10.6% y de 8.4% a los tres meses (Fernandez de Las Penas et al., 2021), lo que indica una disminución de este síntoma con el paso del tiempo. abordaron la presencia de dolor de cabeza como un factor determinante en la presencia de fatiga posterior a la infección por SARS-CoV-2. En España, se realizó un estudio de casos y controles que incluyó pacientes hospitalizados durante la primera ola de la pandemia. Los pacientes con cefalea de inicio presentaron mayor número de síntomas post-COVID (OR= 1.16, IC 95%: 1.03, 1.30). La fatiga como síntoma a largo plazo también fue más prevalente en pacientes con cefalea al inicio (OR= 1.55; IC 95 %: 1.07, 2.24).

### *Depresión y ansiedad*

La depresión y la ansiedad son síntomas reportados de forma recurrente durante infecciones agudas (Lam et al., 2009; Lee et al., 2007). En el caso de COVID-19, se han llevado a cabo estudios que reportan prevalencias medias de depresión entre 15.56% y 54.51% (Ahmed et al., 2020). En un metaanálisis que incluyó 32 estudios se reporta una prevalencia acumulada de 14% (IC 95%: 11%, 17%) para ansiedad (Figura 1, C) (O'Mahoney et al., 2023). Las prevalencias reportadas para depresión fueron de 13% (IC 95%: 10%, 16%) (Figura 1, D). Los valores varían entre estudios, temporalidad y poblaciones; sin embargo, algunos estudios sugieren que las prevalencias de depresión y ansiedad pueden incluso aumentar después del periodo agudo, en contraste con lo que pasa con los síntomas pulmonares o digestivos, en los que tiende a disminuir (Premraj et al., 2022).

En un metaanálisis realizado en 2022 se estratificaron los resultados, dependiendo de la duración de los síntomas, a los 6 y a los 12 meses post etapa aguda y encontraron que la prevalencia de la depresión se duplico entre los 6 y 12 meses, pasando el 8% al 26%; mientras que la ansiedad tuvo un incremento del 20% al 38% (Premraj et al., 2022).

De manera interesante, el ser del sexo femenino

incrementa el riesgo de padecer depresión y ansiedad en el síndrome de COVID largo (Bucciarelli et al., 2022); sin embargo, los estudios que han analizado los factores de riesgo no pudieron contemplar el estatus que tenían los pacientes previamente, por lo cual no es posible excluir la posibilidad de falso positivos. Otros estudios han mencionado que un mayor porcentaje de síntomas físicos también se ha relacionado con mayor riesgo de depresión y ansiedad (Ismael et al., 2021). Es importante notar que tanto depresión como ansiedad se han relacionado con la presencia de otros síntomas físicos, el aislamiento e, incluso, los procesos de duelo en personas que han perdido a familiares o amigos; por esto, aún no se ha determinado qué porcentaje de los pacientes presentan estas condiciones como un síntoma de COVID largo o si este se debe a otros detonantes relacionados con las condiciones pandémicas (Renaud-Charest et al., 2021).

### *Problemas cognitivos*

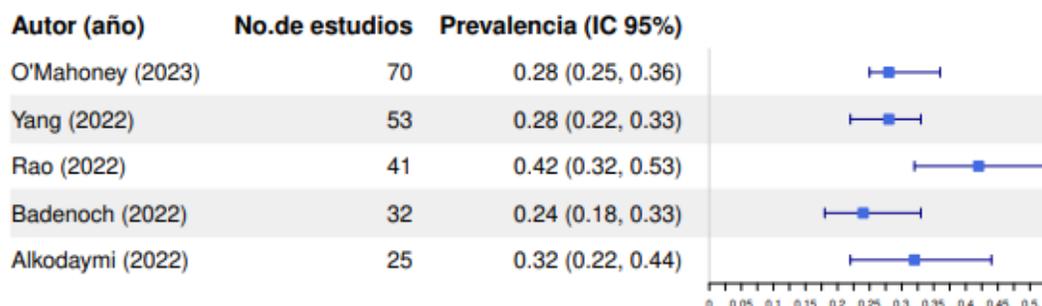
Un tema común que se ha reportado en los supervivientes de COVID-19 ha sido el de los síntomas cognitivos. Estos síntomas son variables e incluyen desde problemas de memoria, concentración y niebla mental hasta el trastorno cognitivo leve. Algunos estudios han empleado instrumentos estandarizados en la medición y otros se han limitado al auto reporte.

Un meta-análisis, que incluyó estudios con un año o más de seguimiento, analizó cinco estudios que incluyeron un total de 1394 pacientes y mostró una prevalencia de problemas de memoria de 19% (IC 95%: 7%, 31%); en cuanto a los problemas de concentración, se incluyeron tres estudios, para un total de 722 pacientes, y mostraron una prevalencia de 18% (IC 95%: 2%, 35%) (Han et al., 2022). Otros estudios se han enfocado en evaluar déficits cognitivos en general; en el meta-análisis realizado por Zeng et al. (Zeng et al., 2023) se incluyeron ocho estudios que evaluaron esta variable en un total de 2256 participantes, la prevalencia estimada fue de 19.7% (IC 95%: 8.8%, 33.4%).

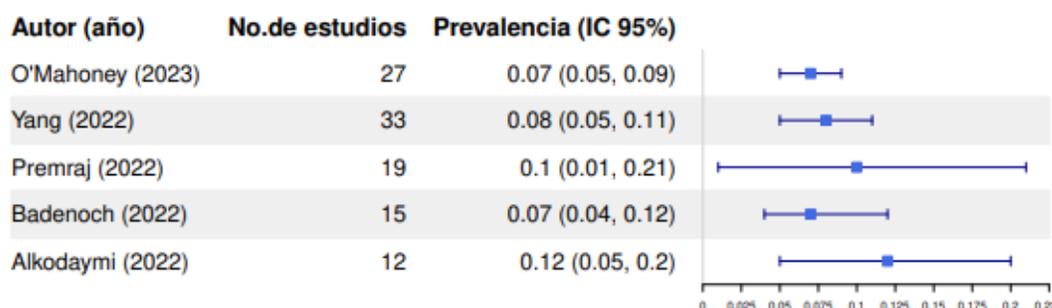
En el caso del deterioro cognitivo, la prevalencia agrupada en un metaanálisis que incluyó 13332 participantes fue de 22% (IC 95%: 17%, 28%) (Ceban et al., 2022). Es esa misma revisión se incluyeron estudios que analizaban los patrones inflamatorios periféricos 12 semanas o más después de la etapa aguda de la infección. Los resultados mostraron que los individuos afectados por COVID largo presentaban incremento en

**Figura 1: Resumen de metaanálisis realizados en población general que evalúan fatiga, dolor de cabeza, depresión y ansiedad**

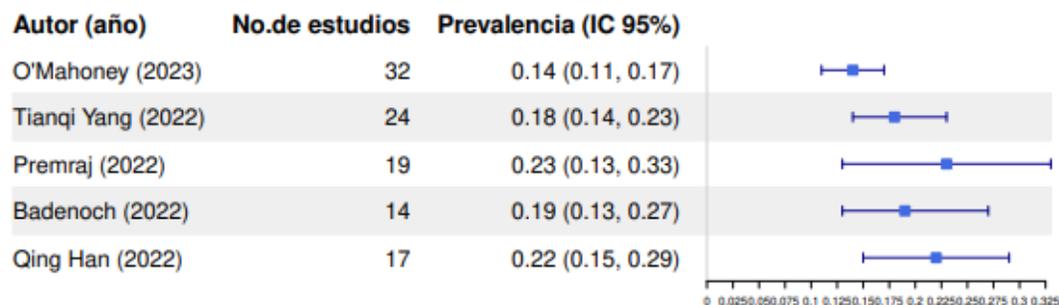
**A. Fatiga**



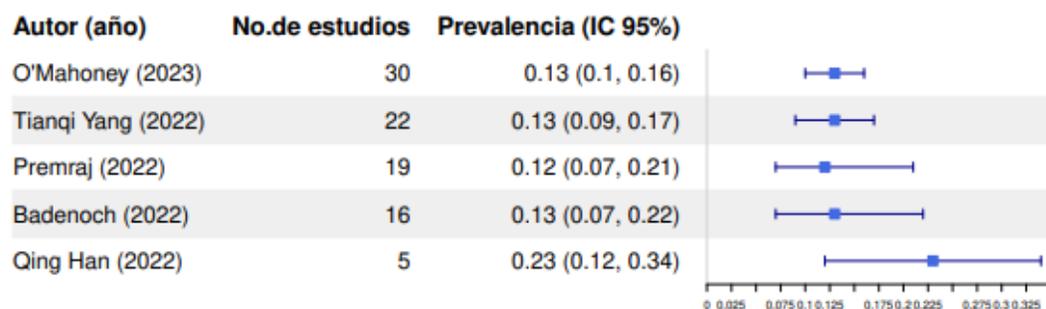
**B. Dolor de cabeza**



**C. Ansiedad**



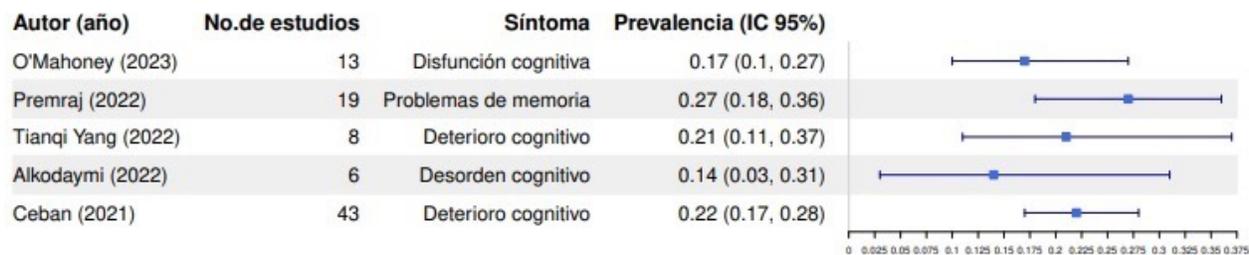
**D. Depresión**



NOTA: Se presentan los cinco metaanálisis más recientes y con el mayor número de estudios analizados.

**Figura 2: Resumen de metaanálisis realizados en población general que evalúan problemas cognitivos, olfatorios y gustativos.**

**A. Problemas cognitivos**



**B. Problemas olfatorios**



**C. Problemas gustativos**



NOTA: Se presentan los cinco metaanálisis más recientes y con el mayor número de estudios analizados.

el número de células T CD4+; también se encontraron incrementos en citocinas proinflamatorias y en IL-6; en el caso de pacientes que tuvieron COVID-19 grave también se encontraron incrementos significativos en amiloide A sérico, que es parte de una familia de apolipoproteínas asociadas a lipoproteínas de alta densidad marcadoras de inflamación sistemática y que se expresan también en otro tipo de infecciones, como la mononucleosis o la influenza Ah1N1, y se usan como indicadores de la gravedad del pacientes. También se ha reportado el incremento en TNF- $\alpha$  e IL-1RA, que son citoquinas de la inmunidad innata mediadoras de la inflamación (Ceban et al., 2022).

### *Problemas olfatorios y gustativos*

Uno de los síntomas más frecuentemente reportados en pacientes durante la fase aguda de infección por COVID19 fueron los problemas olfatorios y gustativos, con prevalencias del 41% en síntomas olfatorios (IC 95%: 28.5%, 53.9%) y 38.2% en síntomas gustativos (IC 95%: 24.0%, 53.6%) (Agyeman et al., 2020). Estos síntomas se han mantenido en muchos pacientes que se han recuperado. Los problemas olfatorios y gustativos van desde la pérdida del sentido, como ageusia (pérdida del gusto) y anosmia (pérdida del olfato); hasta la disminución en la sensibilidad, como la hipogeusia (reducción del sentido del gusto) e hiposmia (reducción del sentido del olfato). Los más comúnmente reportados son hiposmia e hipogeusia, con prevalencias del 29.9% (IC 95%: 19.9%, 40%) y del 31.2% (IC 95%: 16.4%, 46.1%), respectivamente (Trott et al., 2022). En el caso de la ageusia y la anosmia, las prevalencias estimadas son del 11.7% (IC 95%: 6.1%, 17.3%) y del 12.2% (IC 95%: 7.7%, 16.6%), respectivamente (Trott et al., 2022). Los metaanálisis más recientes han encontrado prevalencias de problemas olfatorios entre el 6% y el 12% (Figura 2, B) y de un 5% a un 11% en el caso de los gustativos (Figura 2, C), pero la evaluación de los síntomas es variable, ya que puede ir desde una anosmia hasta el auto reporte de problemas olfatorios y esto provoca problemas en la comparación de los estudios (Alkodaymi et al., 2022; O'Mahoney et al., 2023; Premraj et al., 2022).

Los estudios que han analizado la prevalencia de síntomas olfatorios y gustativos, en general, reportan que hay un decremento con el paso del tiempo. En un metaanálisis reciente, se analizó la duración de estos síntomas a los 60, 90 y 180 días después de la infección (Tan et al., 2022). A los 180 días, el 95.7% (IC 95%: 89.5%, 98.3%) de los pacientes reportaron la recuperación del

sentido del olfato y el 98% (IC 95%: 92.2%, 95.5%) del sentido del gusto (Tan et al., 2022).

### *Mecanismos biológicos*

El SARS-CoV-2 se caracteriza por su forma esférica con una apariencia de corona (de ahí el nombre) y envoltura externa contiene proteínas estructurales. La proteína Spike (S) forma parte de esta envoltura y es clave en el proceso infeccioso ya que facilita la unión del virus al receptor de la célula huésped pues interactúa con el receptor ACE2 de la célula (enzima convertidora de angiotensina II). De esta forma, el virus entra por endocitosis a la célula humana para que el ARN genómico del virus realice el trabajo de traducción, replicación y transcripción de proteínas que llevarán a una producción y ensamble de más partículas víricas para lograr infectar una mayor cantidad de células. Al ser un agente patógeno el SARS-CoV-2 desencadena una respuesta inmune; las células epiteliales alveolares expresan el receptor ACE2 y al ser infectadas por el virus aumenta la respuesta suprimida o atrasada de los interferones tipo I y II, esta cadena inflamatoria puede presentar complicaciones y generar síndrome de liberación de citoquinas lo cual es muy común que se presente en pacientes graves de COVID-19 y desencadenando una falla multisistémica que al mismo tiempo potencia la aparición de secuelas o COVID largo.

## **DISCUSIÓN**

Realizamos una búsqueda y síntesis exhaustiva de la evidencia de la prevalencia y los factores de riesgo para los síntomas neurocognitivos posteriores a la infección por COVID-19. Los datos mostraron que el síntoma más frecuente fue la fatiga, con prevalencias reportadas alrededor del 28%. Además de la fatiga, también se encontraron prevalencias altas de dolor de cabeza, problemas cognitivos, depresión y ansiedad. La revisión de la evidencia sobre los factores de riesgo sugiere que las mujeres y aquellos con infección grave/crítica por COVID-19 estaban en mayor riesgo de experimentar síntomas post-COVID a largo plazo (Kambhampati et al., 2022). Los resultados analizados sugieren que existen condiciones o padecimientos previos cuya interacción con SARS-CoV-2 pueden incrementar el riesgo de secuelas o COVID largo. La duración de los síntomas en el periodo de COVID largo fue analizada en distintos estudios y se reporta que, incluso un año después, un alto porcentaje de pacientes seguían presentando síntomas o secuelas. Dentro de los síntomas, la fatiga no solo es

el más frecuente, sino también el más persistente. En los estudios que presentaban duración de más de un año se pudo corroborar que el síntoma que continuaba era la fatiga, mientras que muchos otros síntomas iban mejorando con el tiempo.

Además de las estrategias farmacológicas, otros tratamientos también pueden ser eficaces en el tratamiento de los síntomas, como lo es la fisioterapia, tal como se menciona en la publicación de (Mayer et al., 2021) cuyo análisis mostró una recuperación de fuerza muscular, función física y capacidad de ejercicio. Además, si bien, los síntomas no desaparecieron por completo, sí disminuyeron. Lo anterior podría generar pautas para que los profesionales de la rehabilitación física trabajen en diversos planes de rehabilitación según las características y necesidades del paciente y a su vez esto sea una herramienta que ayude a combatir los síntomas del síndrome post-COVID.

Es importante destacar el papel que juegan las vacunas en los síntomas de COVID largo, ya que hay estudios que muestran que las personas vacunadas, incluso las que tenían una infección avanzada, tenían un menor riesgo de síntomas relacionados después de 28 días de iniciada la infección (Antonelli et al., 2022). Pese a esto, aún existe la necesidad de determinar si el tipo y la frecuencia de las vacunas (es decir, refuerzos) pueden influir en el riesgo de COVID persistente y/o gravedad de Síndrome Post-COVID.

Por lo anterior, consideramos importante que el fenómeno de los “síntomas largos” sea abordado también desde una perspectiva psicosocial, debido a que el contexto de la pandemia favoreció la aparición de padecimientos psicoemocionales. Los hallazgos presentados en esta revisión pueden estimular futuras investigaciones que contribuyan al abordaje político, social y sanitario de los efectos que este virus ha generado en los últimos tiempos.

## CONCLUSIÓN

En este artículo se realizó una revisión exhaustiva de los aspectos neurocognitivos de la COVID larga. Los síntomas más prevalentes fueron fatiga, cefalea, problemas cognitivos, depresión y ansiedad. El ser del sexo femenino, la edad de los pacientes y la presencia de comorbilidades fueron identificados como factores de riesgo. Aunque aún no existe un tratamiento específico para la COVID prolongada, algunos tratamientos

farmacológicos y psicológicos han ayudado en los procesos de recuperación. La vacunación juega un papel clave en la prevención de la COVID a largo plazo.

## REFERENCIAS

- Agyeman, A. A., Chin, K. L., Landersdorfer, C. B., Liew, D., & Ofori-Asenso, R. (2020, Aug). Smell and Taste Dysfunction in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. *Mayo Clin Proc*, 95(8), 1621-1631. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.030>
- Ahmed, H., Patel, K., Greenwood, D. C., Halpin, S., Lewthwaite, P., Salawu, A., Eyre, L., Breen, A., O'Connor, R., Jones, A., & Sivan, M. (2020, May 31). Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalisation or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*, 52(5), jrm00063. <https://doi.org/10.2340/16501977-2694>
- Alkodaymi, M. S., Omrani, O. A., Fawzy, N. A., Shaar, B. A., Almamlouk, R., Riaz, M., Obeidat, M., Obeidat, Y., Gerberi, D., Taha, R. M., Kashour, Z., Kashour, T., Berbari, E. F., Alkattan, K., & Tleyjeh, I. M. (2022, May). Prevalence of post-acute COVID-19 syndrome symptoms at different follow-up periods: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*, 28(5), 657-666. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2022.01.014>
- Antonelli, M., Penfold, R. S., Merino, J., Sudre, C. H., Molteni, E., Berry, S., Canas, L. S., Graham, M. S., Klaser, K., Modat, M., Murray, B., Kerfoot, E., Chen, L., Deng, J., Osterdahl, M. F., Cheetham, N. J., Drew, D. A., Nguyen, L. H., Pujol, J. C., Hu, C., Selvachandran, S., Polidori, L., May, A., Wolf, J., Chan, A. T., Hammers, A., Duncan, E. L., Spector, T. D., Ourselin, S., & Steves, C. J. (2022, Jan). Risk factors and disease profile of post-vaccination SARS-CoV-2 infection in UK users of the COVID Symptom Study app: a prospective, community-based, nested, case-control study. *Lancet Infect Dis*, 22(1), 43-55. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(21\)00460-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00460-6)
- Arriola Torres L.F., P. T. K. R. (2020). Manifestaciones neurológicas de COVID-19: Una revisión de la literatura. *Neurología Argentina*, 12(4), 271-274. <https://doi.org/10.1016/j.neuarg.2020.07.005>
- Bobker, S. M., & Robbins, M. S. (2020, Sep). COVID-19 and Headache: A Primer for Trainees. *Headache*, 60(8), 1806-1811. <https://doi.org/10.1111/head.13884>

- Bol, Y., Duits, A. A., Hupperts, R. M., Vlaeyen, J. W., & Verhey, F. R. (2009, Jan). The psychology of fatigue in patients with multiple sclerosis: a review. *J Psychosom Res*, 66(1), 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2008.05.003>
- Bucciarelli, V., Nasi, M., Bianco, F., Seferovic, J., Ivkovic, V., Gallina, S., & Mattioli, A. V. (2022, Jan). Depression pandemic and cardiovascular risk in the COVID-19 era and long COVID syndrome: Gender makes a difference. *Trends Cardiovasc Med*, 32(1), 12-17. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2021.09.009>
- Castanares-Zapatero, D., Chalon, P., Kohn, L., Dauvrin, M., Detollenaere, J., Maertens de Noordhout, C., Primus-de Jong, C., Cleemput, I., & Van den Heede, K. (2022, Dec). Pathophysiology and mechanism of long COVID: a comprehensive review. *Ann Med*, 54(1), 1473-1487. <https://doi.org/10.1080/07853890.2022.2076901>
- Ceban, F., Ling, S., Lui, L. M. W., Lee, Y., Gill, H., Teopiz, K. M., Rodrigues, N. B., Subramaniapillai, M., Di Vincenzo, J. D., Cao, B., Lin, K., Mansur, R. B., Ho, R. C., Rosenblat, J. D., Miskowiak, K. W., Vinberg, M., Maletic, V., & McIntyre, R. S. (2022, Mar). Fatigue and cognitive impairment in Post-COVID-19 Syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun*, 101, 93-135. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2021.12.020>
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004, Mar 20). Fatigue in neurological disorders. *Lancet*, 363(9413), 978-988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2)
- De Luca, R., Bonanno, M., & Calabro, R. S. (2022, Nov 4). Psychological and Cognitive Effects of Long COVID: A Narrative Review Focusing on the Assessment and Rehabilitative Approach. *J Clin Med*, 11(21). <https://doi.org/10.3390/jcm11216554>
- Emecen, A. N., Keskin, S., Turunc, O., Suner, A. F., Siyve, N., Basoglu Sensoy, E., Dinc, F., Kilinc, O., Avkan Oguz, V., Bayrak, S., & Unal, B. (2022, Jun 17). The presence of symptoms within 6 months after COVID-19: a single-center longitudinal study. *Ir J Med Sci*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s11845-022-03072-0>
- Fernandez de Las Penas, C., Gomez-Mayordomo, V., Cuadrado, M. L., Palacios-Cena, D., Florencio, L. L., Guerrero, A. L., Garcia-Azorin, D., Hernandez-Barrera, V., & Arendt-Nielsen, L. (2021, Nov). The presence of headache at onset in SARS-CoV-2 infection is associated with long-term post-COVID headache and fatigue: A case-control study. *Cephalalgia*, 41(13), 1332-1341. <https://doi.org/10.1177/03331024211020404>
- Han, Q., Zheng, B., Daines, L., & Sheikh, A. (2022, Feb 19). Long-Term Sequelae of COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis of One-Year Follow-Up Studies on Post-COVID Symptoms. *Pathogens*, 11(2). <https://doi.org/10.3390/pathogens11020269>
- Hartung, T. J., Neumann, C., Bahmer, T., Chaplinskaya-Sobol, I., Endres, M., Geritz, J., Haeusler, K. G., Heuschmann, P. U., Hildesheim, H., Hinz, A., Hopff, S., Horn, A., Krawczak, M., Krist, L., Kudelka, J., Lieb, W., Maetzler, C., Mehnert-Theuerkauf, A., Montellano, F. A., Morbach, C., Schmidt, S., Schreiber, S., Steigerwald, F., Stork, S., Maetzler, W., & Finke, C. (2022, Nov). Fatigue and cognitive impairment after COVID-19: A prospective multicentre study. *EclinicalMedicine*, 53, 101651. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101651>
- Hopkins, J. (2023). COVID-19 Dashboard. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
- Huang, L., Li, X., Gu, X., Zhang, H., Ren, L., Guo, L., Liu, M., Wang, Y., Cui, D., Wang, Y., Zhang, X., Shang, L., Zhong, J., Wang, X., Wang, J., & Cao, B. (2022, Sep). Health outcomes in people 2 years after surviving hospitalisation with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Lancet Respir Med*, 10(9), 863-876. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00126-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00126-6)
- Ismael, F., Bizario, J. C. S., Battagin, T., Zaramella, B., Leal, F. E., Torales, J., Ventriglio, A., Marziali, M. E., Martins, S. S., & Castaldelli-Maia, J. M. (2021, Dec 20). Post-infection depressive, anxiety and post-traumatic stress symptoms: A prospective cohort study in patients with mild COVID-19. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 111, 110341. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2021.110341>
- Kambhampati, N. T., Chithira, Pillai, M. G., Ts, D., & Moni, M. (2022, Apr). Assessment of Post-Covid Symptoms in Covid-19 Recovered Patients: A Prospective Cohort Study in a Tertiary Care Centre of South India. *J Assoc Physicians India*, 70(4), 11-12. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35443500>

- Lam, M. H., Wing, Y. K., Yu, M. W., Leung, C. M., Ma, R. C., Kong, A. P., So, W. Y., Fong, S. Y., & Lam, S. P. (2009, Dec 14). Mental morbidities and chronic fatigue in severe acute respiratory syndrome survivors: long-term follow-up. *Arch Intern Med*, 169(22), 2142-2147. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2009.384>
- Lee, A. M., Wong, J. G., McAlonan, G. M., Cheung, V., Cheung, C., Sham, P. C., Chu, C. M., Wong, P. C., Tsang, K. W., & Chua, S. E. (2007, Apr). Stress and psychological distress among SARS survivors 1 year after the outbreak. *Can J Psychiatry*, 52(4), 233-240. <https://doi.org/10.1177/070674370705200405>
- Lopez-Leon S, W.-O. T., Perelman C, et al. . (2021). More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and metaanalysis. *Sci Rep* 11:16144.
- Martelletti, P., Bentivegna, E., Spuntarelli, V., & Luciani, M. (2021). Long-COVID Headache. *SN Compr Clin Med*, 3(8), 1704-1706. <https://doi.org/10.1007/s42399-021-00964-7>
- Mayer, K. P., Steele, A. K., Soper, M. K., Branton, J. D., Lusby, M. L., Kalema, A. G., Dupont-Versteegden, E. E., & Montgomery-Yates, A. A. (2021, Jun 1). Physical Therapy Management of an Individual With Post-COVID Syndrome: A Case Report. *Phys Ther*, 101(6). <https://doi.org/10.1093/ptj/pzab098>
- Mazza, M. G., De Lorenzo, R., Conte, C., Poletti, S., Vai, B., Bollettini, I., Melloni, E. M. T., Furlan, R., Ciceri, F., Rovere-Querini, P., group, C.-B. O. C. S., & Benedetti, F. (2020, Oct). Anxiety and depression in COVID-19 survivors: Role of inflammatory and clinical predictors. *Brain Behav Immun*, 89, 594-600. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2020.07.037>
- Notarte, K. I., Catahay, J. A., Velasco, J. V., Pastrana, A., Ver, A. T., Pangilinan, F. C., Peligro, P. J., Casimiro, M., Guerrero, J. J., Gellaco, M. M. L., Lippi, G., Henry, B. M., & Fernandez-de-Las-Penas, C. (2022, Nov). Impact of COVID-19 vaccination on the risk of developing long-COVID and on existing long-COVID symptoms: A systematic review. *EClinicalMedicine*, 53, 101624. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101624> }
- O'Mahoney, L. L., Routen, A., Gillies, C., Ekezie, W., Welford, A., Zhang, A., Karamchandani, U., Simms-Williams, N., Cassambai, S., Ardavani, A., Wilkinson, T. J., Hawthorne, G., Curtis, F., Kingsnorth, A. P., Almaqhawi, A., Ward, T., Ayoubkhani, D., Banerjee, A., Calvert, M., Shafran, R., Stephenson, T., Sterne, J., Ward, H., Evans, R. A., Zaccardi, F., Wright, S., & Khunti, K. (2023, Jan). The prevalence and long-term health effects of Long Covid among hospitalised and non-hospitalised populations: A systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine*, 55, 101762. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2022.101762>
- Pennisi, M., Lanza, G., Falzone, L., Fisicaro, F., Ferri, R., & Bella, R. (2020, Jul 31). SARS-CoV-2 and the Nervous System: From Clinical Features to Molecular Mechanisms. *Int J Mol Sci*, 21(15). <https://doi.org/10.3390/ijms21155475>
- Pinzon, R. T., Wijaya, V. O., Jody, A. A., Nunsio, P. N., & Buana, R. B. (2022, Aug). Persistent neurological manifestations in long COVID-19 syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J Infect Public Health*, 15(8), 856-869. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2022.06.013>
- Premraj, L., Kannapadi, N. V., Briggs, J., Seal, S. M., Battaglini, D., Fanning, J., Suen, J., Robba, C., Fraser, J., & Cho, S. M. (2022, Mar 15). Mid and long-term neurological and neuropsychiatric manifestations of post-COVID-19 syndrome: A meta-analysis. *J Neurol Sci*, 434, 120162. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2022.120162>
- Rao, S., Benzouak, T., Gunpat, S., Burns, R. J., Tahir, T. A., Jolles, S., & Kisely, S. (2022, Mar 1). Fatigue Symptoms Associated With COVID-19 in Convalescent or Recovered COVID-19 Patients; a Systematic Review and Meta-Analysis. *Ann Behav Med*, 56(3), 219-234. <https://doi.org/10.1093/abm/kaab081>
- Renaud-Charest, O., Lui, L. M. W., Eskander, S., Ceban, F., Ho, R., Di Vincenzo, J. D., Rosenblat, J. D., Lee, Y., Subramaniapillai, M., & McIntyre, R. S. (2021, Dec). Onset and frequency of depression in post-COVID-19 syndrome: A systematic review. *J Psychiatr Res*, 144, 129-137. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2021.09.054>

- Tan, B. K. J., Han, R., Zhao, J. J., Tan, N. K. W., Quah, E. S. H., Tan, C. J., Chan, Y. H., Teo, N. W. Y., Charn, T. C., See, A., Xu, S., Chapurin, N., Chandra, R. K., Chowdhury, N., Butowt, R., von Bartheld, C. S., Kumar, B. N., Hopkins, C., & Toh, S. T. (2022, Jul 27). Prognosis and persistence of smell and taste dysfunction in patients with covid-19: meta-analysis with parametric cure modelling of recovery curves. *BMJ*, 378, e069503. <https://doi.org/10.1136/bmj-2021-069503>
- Tana, C., Bentivegna, E., Cho, S. J., Harriott, A. M., Garcia-Azorin, D., Labastida-Ramirez, A., Ornello, R., Raffaelli, B., Beltran, E. R., Ruscheweyh, R., & Martelletti, P. (2022, Aug 1). Long COVID headache. *J Headache Pain*, 23(1), 93. <https://doi.org/10.1186/s10194-022-01450-8>
- Trott, M., Driscoll, R., & Pardhan, S. (2022). The prevalence of sensory changes in post-COVID syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*, 9, 980253. <https://doi.org/10.3389/fmed.2022.980253>
- [Record #52 is using a reference type undefined in this output style.]
- Yang, T., Yan, M. Z., Li, X., & Lau, E. H. Y. (2022, Oct). Sequelae of COVID-19 among previously hospitalized patients up to 1 year after discharge: a systematic review and meta-analysis. *Infection*, 50(5), 1067-1109. <https://doi.org/10.1007/s15010-022-01862-3>
- Zeng, N., Zhao, Y. M., Yan, W., Li, C., Lu, Q. D., Liu, L., Ni, S. Y., Mei, H., Yuan, K., Shi, L., Li, P., Fan, T. T., Yuan, J. L., Vitiello, M. V., Kosten, T., Kondratiuk, A. L., Sun, H. Q., Tang, X. D., Liu, M. Y., Lalvani, A., Shi, J., Bao, Y. P., & Lu, L. (2023, Jan). A systematic review and meta-analysis of long term physical and mental sequelae of COVID-19 pandemic: call for research priority and action. *Mol Psychiatry*, 28(1), 423-433. <https://doi.org/10.1038/s41380-022-01614-7>

# Primer caso Lophomoniasis pulmonar en el norte de México, Caso Clínico

<sup>1,2</sup>Alba-Romero José de Jesús, <sup>3</sup>Sánchez-Manzano Rosa María, <sup>2</sup>Puente-Pérez Abraham Enrique, <sup>2</sup>Alba-Romero Damiri Lizeth, <sup>1</sup>Calleros-Ricón Esperanza Yasmín, <sup>1</sup>Hernández-González Sandra Isabel, <sup>1</sup>Martínez-Romero Aurora.

<sup>1</sup>División de Estudios de Postgrado e Investigación. Facultad de Ciencias Químicas.

Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED).

<sup>2</sup>Laboratorio de biología molecular del Sanatorio San José de Gómez Palacio Durango SA de CV.

<sup>3</sup>Laboratorio de Entomología y Parasitología, Escuela Nacional de Ciencias Biológicas, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México.

\*Email: [Josedejesus.alba@ujed.mx](mailto:Josedejesus.alba@ujed.mx)

## RESUMEN

La lophomoniasis pulmonar es una infección producida por un protozoo sumamente rara, está asociada con enfermedades crónicas que comprometen la respuesta inmune, las manifestaciones son similares a padecimientos pulmonares como tuberculosis (TB) u hongos, por lo que se retrasa el diagnóstico y el tratamiento oportuno, lo que lleva a complicaciones graves en incluso la muerte. Se presenta el caso clínico: paciente masculino de 37 años de edad, con diagnóstico de neumonía, presentaba síndrome respiratorio, principalmente hemoptisis y fiebre lo que sugería tuberculosis pulmonar. Se realizó lavado bronquial a fin de obtener una mejor calidad de la muestra para hacer el diagnóstico microbiológico, también se solicitó exámenes de laboratorio y adicionalmente se le realizó prueba de RT-PCR para determinar la presencia de SARS-CoV-2 la cual fue positiva. Los resultados para TB y KOH para hongos fueron negativo. Fuera del protocolo realizó el examen en fresco homogeneizando la muestra se realizó poniendo sobre un porta objetos muestra fresca, se cubrió con un cubre objetos y se observó con objetivo de 10X para enfocar posteriormente con objetivo de 40X para la búsqueda intencionada de elementos forme de importancia clínica. Se observó elemento celulares multiflagelados que morfológicamente corresponden a *Lophomonas* spp. El protocolo para el análisis bacteriológico de secreción bronquial o expectoración debe contemplar la observación en fresco, a fin de hacer la búsqueda sobre todo trofozoítos de *Lophomonas* spp. En México solo hay un caso reportado en el año 2017 en la Ciudad de Veracruz. Los protozoarios *Lophomonas* no son conocidos por el personal médico y de laboratorio debido a que las solicitudes médicas para el análisis de

este tipo de muestras no está considerado el examen en fresco en protocolo de análisis.

**Palabras Clave:** Lophomonas, Lophomoniasis, Síndrome respiratorio.

## INTRODUCCIÓN

La lophomoniasis es una enfermedad producida por *Lophomonas* spp., un protozoo piriforme u oval multiflagelado y anaerobio perteneciente a la Familia: *Lophomonadidae*, Orden: *Lophomonadida*. (filogenéticamente son considerados como parabasálidos, de la misma familia de las *Trichomonas*), actualmente se han considerado endocomensales del tracto digestivo de algunos artrópodos como termitas y cucarachas, también se han encontrado en aves avutardas (Morales et al. 2019). Se describieron por primera vez en 1960 en el intestino de las cucarachas sinantrópicas *Blatta orientalis* (Blattidae). Se han documentado dos tipos de *Lophomonas*, *L. blattarum* y *L. striata*; por décadas, estos parásitos se consideraron inocuos para el humano, pero en 1993 fue reportado el primer caso de lophomoniasis pulmonar, desde entonces se han identificado cerca de 163 casos en el mundo, en China se ha reportado cerca de 95% de las infecciones, otros países en los que se han documentado casos son Turquía, Perú, India y México (un caso pediátrico en el 2017) (Cazorla-Perfetti et al 2015; Vásquez-Revilla. et al 2022). La lophomoniasis es causada por *Lophomonas* spp., un nuevo protozoo emergente, que comúnmente afecta el tracto respiratorio inferior humano, (Nakhaei et al. 2022). La infección por *Lophomonas* es una infección respiratoria emergente causante de enfermedades parasitarias. Aunque es común en pacientes inmunocomprometidos, también se ha observado en algunos casos inmunocompetentes,

(Keche et al. 2022). Después de China, Perú es el segundo país con mayor número de casos, (Moya-Salazar et al. 2021). La evaluación incorrecta de las muestras de lavado bronquial genera retardo en el diagnóstico correcto y evolución al estado grave como la neumonía y la muerte, La neumonía es una infección respiratoria aguda común que afecta los alvéolos y las vías respiratorias distales; es un problema de salud importante y está asociado con una alta morbilidad y mortalidad a corto y largo plazo en todos los grupos de edad en todo el mundo, (Torres et al. 2021). Los seres humanos han sido testigos de tres pandemias mortales en lo que va del siglo XXI, las cuales están asociadas con nuevos coronavirus: SARS, síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS) y COVID-19. Todos estos virus, que son responsables de causar infecciones agudas del tracto respiratorio (IRA), son de naturaleza altamente contagiosas y/o han causado una alta mortalidad, (Khan et al. 2020). Los múltiples fármacos utilizados en el tratamiento del síndrome respiratorio agudo predisponen al paciente a infecciones por microorganismos oportunistas además, los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) a menudo sufren exacerbaciones agudas (AEPOC) y neumonía adquirida en la comunidad (NAC), denominadas exacerbaciones no neumónicas y neumónicas de la EPOC, respectivamente. Los mecanismos de defensa deficientes del huésped pueden desempeñar un papel en la especificidad de la respuesta inflamatoria sistémica, (Crisafulli et al. 2020). La predisposición a la lefomoniasis es mayor en paciente inmunosuprimidos o que presentan infección posterior al trasplante, en particular en aquellos que no responden a los regímenes habituales de antibióticos (Fakhar et al., 2022).

## CASA CLÍNICO

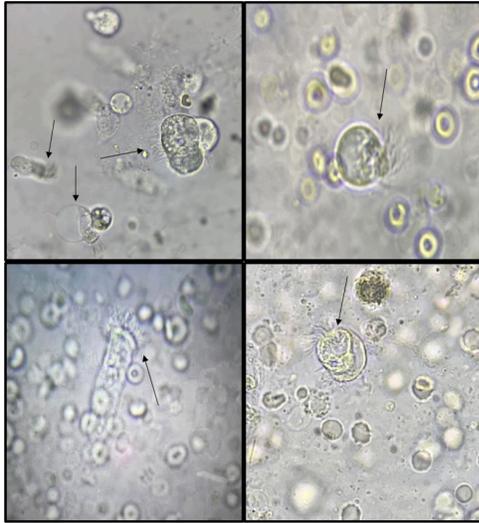
Paciente masculino de 37 años de edad, con diagnóstico de neumonía, presentaba tos productiva, hemoptisis y fiebre con evolución de la enfermedad por cinco meses. En los resultados de imagenología presentó el signo del árbol en brote, es la manifestación tomográfica inespecífica de una enfermedad de la pequeña vía aérea periférica que provoca la dilatación y engrosamiento de las paredes de los bronquiolos centrolobulillares, que tienen la luz ocupada por moco, agua o pus, frecuentemente asociada con inflamación peribronquiolar. En los resultados de laboratorio presentó leucocitosis con prevalencia de polimorfonucleares y 12% de eosinófilos, glucosa, urea, creatinina, y proteínas séricas normales, también se le

realizó la prueba de RT-PCR para determinar la presencia de SARS-CoV-2 la cual fue positiva. En el departamento de bacteriología se le realizó baciloscopia por centrifugado obteniendo un resultado negativo, se realizó la prueba de PCR para mycobacterium tuberculosis para descartar tuberculosis la cual fue negativa, la prueba de KOH para hongos fue negativa. Diagnóstico microbiológico se realizó en la muestra de secreción bronquial usando la directriz los criterios de Murray y Washington que establecen la calidad aceptable del esputo para el cultivo (mayor de 25 leucocitos/campo de 100x y < 10 células epiteliales escamosas/campo de 100x). La muestra se procesó lo más rápidamente posible y se sembró en agar Mac Conkey, Agar Biggy y a gar Casman con sangre. Se realizó el examen en fresco se homogeneizó la muestra, agregaron 50 µL sobre un portaobjetos, se cubrió con un cubreobjetos, se observó al microscopio con objetivo de 10X y posteriormente con objetivo de 40X para la búsqueda intencionada de elementos formes de importancia clínica **Figura 1**. En los medios de cultivo se aislaron *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus penumoniae*, pero no se aislaron hongos, Sin embargo, en los estudios en fresco se observaron elementos celulares multiflagelados que morfológicamente corresponden a *Lophomonas* spp., todo de acurdo a la morfología y



**Figura 1.** Protocolo de pruebas en el estudio de Lavado Bronquial.

El paciente presentaba ataque al estado general con síndrome respiratorio agudo, recibió tratamiento con metronidazol de 500 mg cada 8 h por tres semanas. El médico tenía el diagnóstico presuntivo de tuberculosis por el cuadro clínico que presentaba, pero no había considerado que el paciente tenía la COVID-19. Finalmente, el paciente desarrollo neumonía con derrame pleural y falleció.



**Figura 2.** Trofozoito *Lophomonas* spp., en lavado bronco bronquial.

## CONCLUSIÓN

El protocolo para el análisis bacteriológico (bacilo alcohol ácido resistente, tinción de Gram, y KOH) de lavado bronquial, cepillado bronquial, secreción bronquial o expectoración debe contemplar la observación en fresco de leucocitos, estructuras micóticas (levaduras, hifas y micelios) y parásitos, sobre todo trofozoítos de *Lophomonas* spp. En México no son conocidos los protozoarios *Lophomonas* por el personal médico y de laboratorio clínico debido a que las solicitudes médicas para el análisis de este tipo de muestras por el personal del laboratorio, no está considerado el estudio en fresco en protocolo de análisis. El estudio en fresco permite al analista encontrar entre otros microorganismos, protozoarios como *Lophomonas* spp. y ayudar a médico a establecer el diagnóstico correcto cuando se sospecha de problemas pulmonares principalmente de micobacterias y hongos.

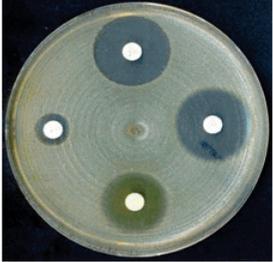
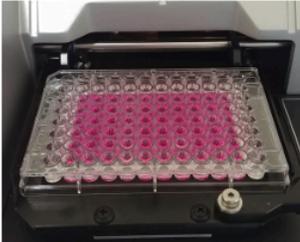
## REFERENCIAS

- Cazorla-Perfetti D, Morales-Moreno P. (2015) Identificación de *Lophomonas blattarum* (hypermastigia: cristomonadida, lophomonadidae), agente causal de la lofomoniasis broncopulmonar en cucarachas sinantrópicas del Hospital Universitario de Coro, estado Falcon, Venezuela. *Saber*.;27(3):511-514.
- Crisafulli, E., Manco, A., Ferrer, M., Huerta, A., Micheletto, C., Girelli, D., Clini, E., & Torres, A. (2020). Pneumonic versus Nonpneumonic Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Seminars in*

- respiratory and critical care medicine*, 41(6), 817–829. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1702196>
- Fakhar, M., Safanavaei, S., Nakhaei, M., Esmaili, S., Banimostafavi, E. S., Spahbodi, F., & Sharifpour, A. (2022). Molecular evidence of upper and lower respiratory infection due to *Lophomonas* in a post-kidney transplantation patient. *Clinical case reports*, 10(2), e05492. <https://doi.org/10.1002/ccr3.5492>.
- Khan, M., Adil, S. F., Alkathlan, H. Z., Tahir, M. N., Saif, S., Khan, M., & Khan, S. T. (2020). COVID-19: A Global Challenge with Old History, *Epidemiology and Progress So Far. Molecules* (Basel, Switzerland), 26(1), 39. <https://doi.org/10.3390/molecules26010039>.
- Keche, A., Khaton, S., & Sahu, D. (2022). Detection of a *Lophomonas*, a rare pathogen in Bronchoalveolar lavage. *Tropical parasitology*, 12(2), 124–126. [https://doi.org/10.4103/tp.tp\\_97\\_21](https://doi.org/10.4103/tp.tp_97_21).
- Morales MG, Ceferino CY, Cadenas CJ, et al. Lophomoniasis pulmonar. *Med Crit*. 2019;33(3):150-154.
- Moya-Salazar J, Salazar-Hernandez R, Lopez-Hinostroza M, Contreras-Pulache H. Lophomonas isolation in sputum sample at Peru. *Lung India*. 2021 Jul-Aug;38(4):359-361. doi: 10.4103/lungindia.lungindia\_696\_20. PMID: 34259175; PMCID: PMC8272432.
- Nakhaei, M., Fakhar, M., Sharifpour, A., Banimostafavi, E. S., Zakariaei, Z., Mehravaran, H., Saberi, R., Safanavaei, S., Abedi, S., Aliyali, M., & Soleimani, M. (2022). First Co-morbidity of *Lophomonas blattarum* and COVID-19 Infections: Confirmed Using Molecular Approach. *Acta parasitologica*, 67(1), 535–538. <https://doi.org/10.1007/s11686-021-00468-3>.
- Torres, A., Cilloniz, C., Niederman, M. S., Menéndez, R., Chalmers, J. D., Wunderink, R. G., & van der Poll, T. (2021). Pneumonia. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 25. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00259-0>.
- Vásquez-Revilla, Héctor Romeo, Revilla-Rodríguez, Eduardo, & Millán-Villavicencio, Itzel Araís. (2022). Identificación de *Lophomonas blattarum* en secreción bronquial de un paciente con COVID-19. Reporte de un caso y revisión de la literatura. *Medicina crítica (Colegio Mexicano de Medicina Crítica)*, 36(3), 183-186. Epub. 05 de diciembre de 2022. <https://doi.org/10.35366/105386>.

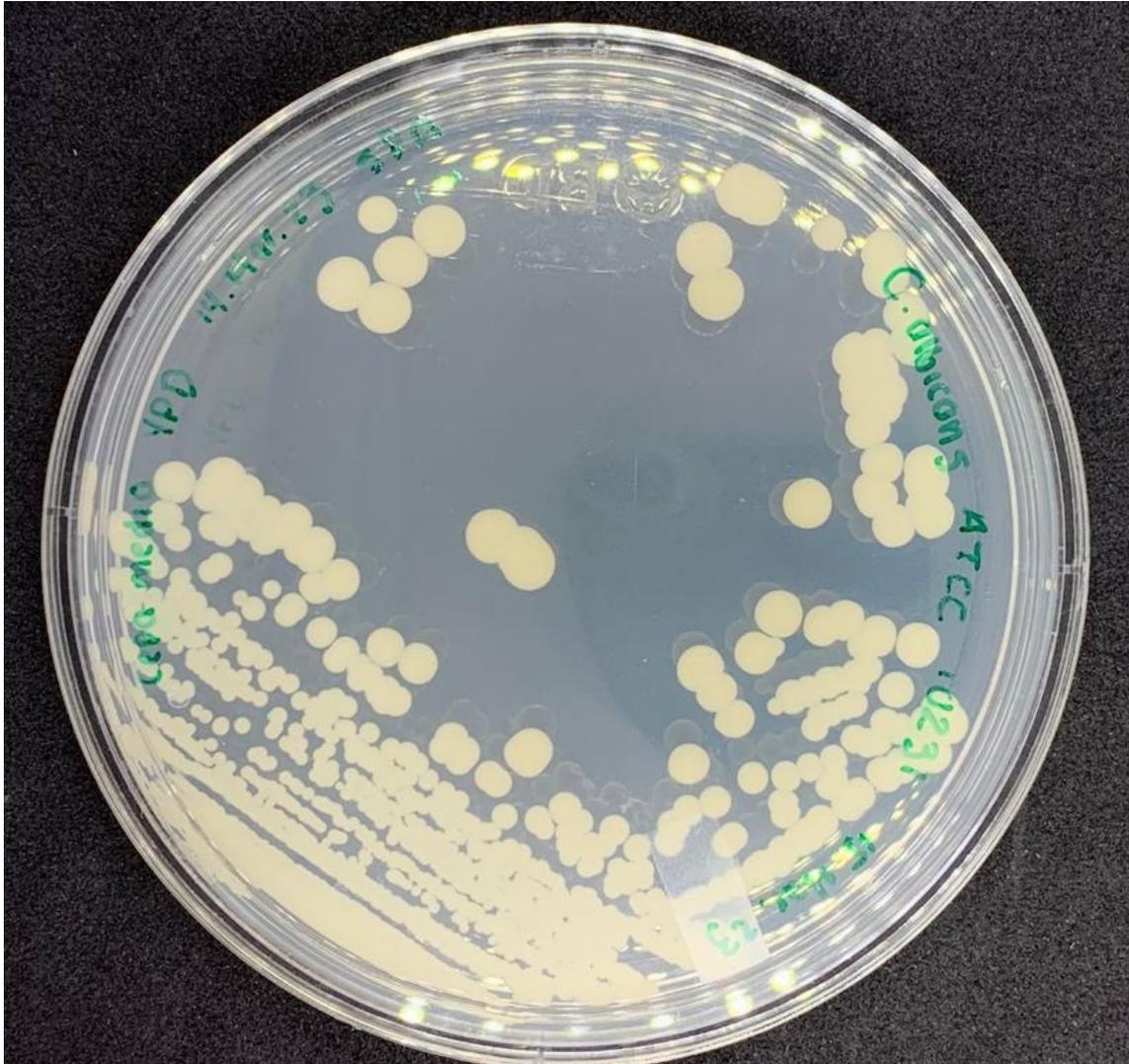
# Cuerpo Académico UJED-CA-125 Bacteriología médica diagnóstica y salud pública

## LGAC: Factores de virulencia y drogosensibilidad de las enfermedades infecciosas y salud pública

Nombre del proyecto	Investigador responsable	
Brucelosis	Dra. Aurora Martínez Romero	
Tuberculosis		
Leucemia		
Determinación de metales pesados en cápsulas de gelatina dura y blanda para uso farmacéutico	Dra. Sandra Hernández Hernández	
Aislamiento e identificación de microorganismos nosocomiales más frecuentes y análisis de sus factores de virulencia  Análisis de los factores de crecimiento obtenido de plasma rico en plaquetas y fibrina rica en plaquetas con leucocitos y su efecto inhibitor en microorganismos de importancia clínica	Dr. José de Jesús Alba Romero	 

# MICROBIOLOGÍA

(Clínica, Veterinaria, Vegetal)



*“La vida sería imposible si todo se recordase.  
El secreto está en saber elegir lo que debe olvidarse”  
Roger Martin du Gard (1881 – 1958); novelista francés.*

**Cuerpo académico UJED- CA- 134 Química y Tecnología de Biocompuestos**

**LGAC: Química y tecnología de biocompuestos alimenticios y de origen natural**

Nombre proyecto	Investigador responsable	
<p>Propiedades funcionales y reológicas de sábila (<i>Aloe vera barbadensis</i> Miller) fresca y deshidratada.</p>	<p>María Guadalupe Candelas Cadillo</p>	 <p>Lycopeno un antiOX</p>
<p>Evaluación del impacto de las condiciones agroclimáticas de la región sobre los compuestos bioactivos de Aloe vera y su funcionalidad.</p>	<p>María de Los Ángeles Sáenz Esqueda</p>	
<p>Aplicación de la tecnología de ultrasonido de potencia al procesamiento y desarrollo de productos alimenticios y farmacéuticos.</p>	<p>Juan José Martínez García</p>	
<p>Revalorización de subproductos agroindustriales para la recuperación de compuestos con interés para la industria farmacéutica y de alimentos.</p>	<p>José Rafael Minjares Fuentes</p>	
<p>Efecto de la temperatura y la velocidad de alimentación del secado por aspersion en las propiedades funcionales, la concentración de aloemodina y aloína, la actividad antioxidante y el perfil de carbohidratos del jugo de gel de <i>Aloe barbadensis</i> Miller.</p>		

# Problema de Farmacocinética

---

<sup>1</sup>Sierra Campos Erick y <sup>1</sup>Valdez Solana Mónica Andrea

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas. Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Artículo 123 s/n, Fraccionamiento Filadelfia, Gómez Palacio, Dgo. CP 35010. Tel (871) 71588 10 y 7 15 29 64.

Email: ericksier@gmail.com; valdezandyval@gmail.com

En el estudio de una formulación sólida con 500 mg de un ansiolítico se obtuvieron los datos de tiempo y concentración que se muestran la tabla:

CONCENTRACIONES PLASMÁTICAS TRAS LA ADMINISTRACIÓN DE 500 mg DE ANSIOLÍTICO	
Tiempo (h)	Conc. ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )
0.5	n.d
1	0.867
2	2.474
3	2.585
4	2.203
8	0.687
16	0.044
24	0.003

La administración i.v. de una dosis de 300 mg de este mismo fármaco dio los siguientes resultados:

$$[\text{ABC}]_{0\text{ref}}^{\infty} = 59.22 \mu\text{g} \times \text{h}/\text{mL}$$

$$K_{\text{dref}} = 0.347 \text{ h}^{-1}$$

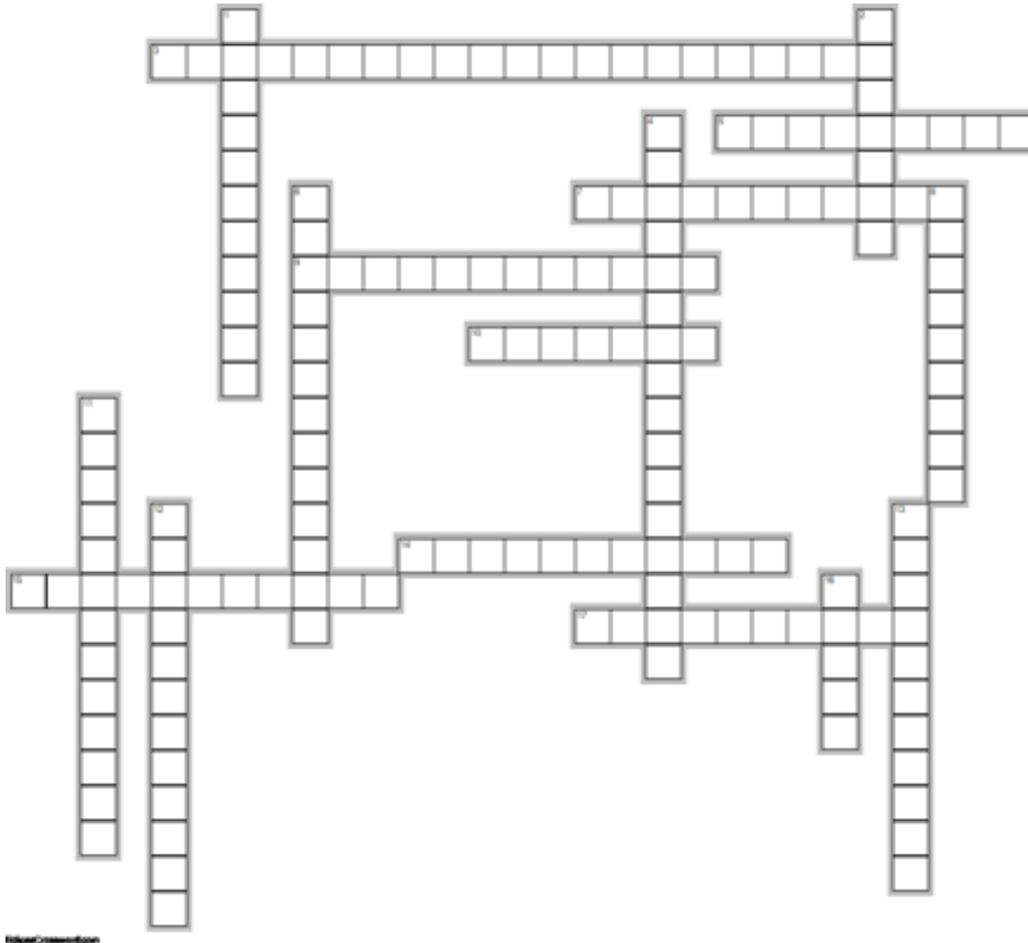
- Calcule los parámetros del sistema
- Calcule la biodisponibilidad absoluta en magnitud

# Crucigrama de Medicamentos en enfermedades infecciosas

<sup>1</sup>Sierra Campos Erick y <sup>1</sup>Valdez Solana Mónica Andrea

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas. Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Artículo 123 s/n, Fraccionamiento Filadelfia, Gómez Palacio, Dgo. CP 35010. Tel (871) 71588 10 y 7 15 29 64.

Email: ericksier@gmail.com; valdezandyval@gmail.com



## VERTICAL

3. Neumonía parasitaria producida por .... y está asociada a la infección por VIH
5. Microorganismos unicelulares parasitarios que se reproducen dentro del organismo del huésped
7. Compuesto químico que bloquea la captación de glucosa, dañando irreversiblemente el escólex de los céstodos
9. Moléculas endógenas con actividad antivírica que son producidas por los leucocitos, además de poseer efectos inmunorreguladores y antiproliferativos
10. Enfermedad transmitida por las hembras del género anófeles al infectar con esporozoitos en el torrente sanguíneo desde sus glándulas salivales
14. Fármaco antibacteriano que afecta la membrana plasmática
15. Compuesto que afecta la síntesis de pared celular de peptidoglicanos
17. Fármaco que inhibe la producción de ácido micólico.

## HORIZONTAL

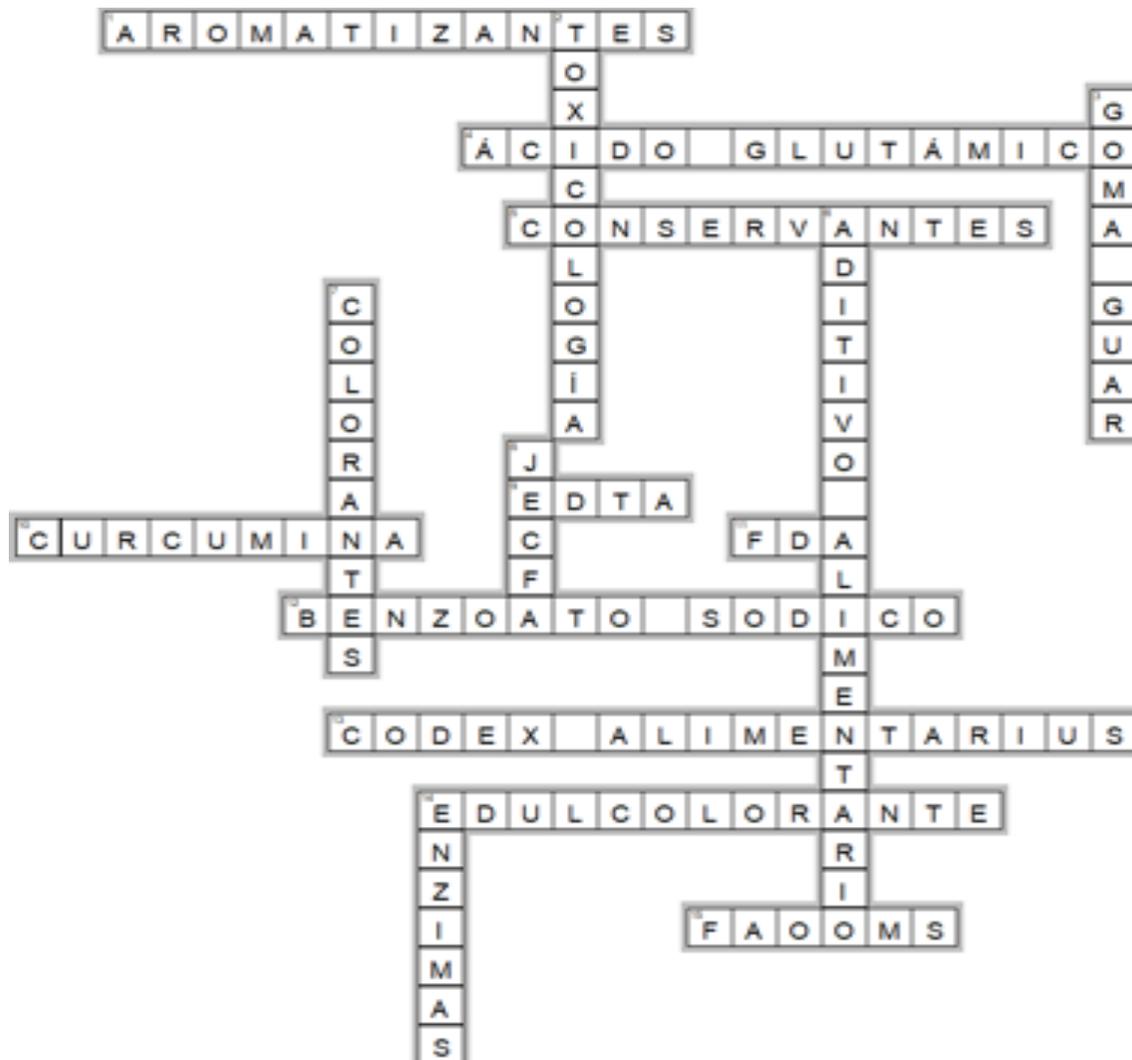
1. Inhibe la producción de ergosterol afectando las membranas plasmáticas
2. Infección dada por hongos que puede ser superficial o sistémica
4. Inhiben el crecimiento de bacterias, pero no las matan
6. Adecuada para tratar las micosis por dermatofitos por periodos prolongados debido a que es fungistático
8. Provoca la fosforilación selectiva por la timidina cinasa de células infectadas por el herpes
11. Fármaco antibacteriano que afecta la síntesis de proteínas debido a las diferencias en las subunidades ribosomales
12. Compuestos que matan a las bacterias
13. Compuesto antibacteriano que afecta la replicación y transcripción de ácidos nucleicos
16. Parásitos intracelulares obligados que carecen de metabolismo independiente y solo hay replicación al infectar una célula huésped

# Respuesta al Crucigrama de Aditivos en los alimentos

<sup>1</sup> Sierra Campos Erick y <sup>1</sup>Valdez Solana Mónica Andrea

<sup>1</sup>Facultad de Ciencias Químicas. Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Artículo 123 s/n, Fraccionamiento Filadelfia, Gómez Palacio, Dgo. CP 35010. Tel (871) 71588 10 y 7 15 29 64.

Email: [ericksier@gmail.com](mailto:ericksier@gmail.com); [valdezandyval@gmail.com](mailto:valdezandyval@gmail.com)



HelpCrossword.com

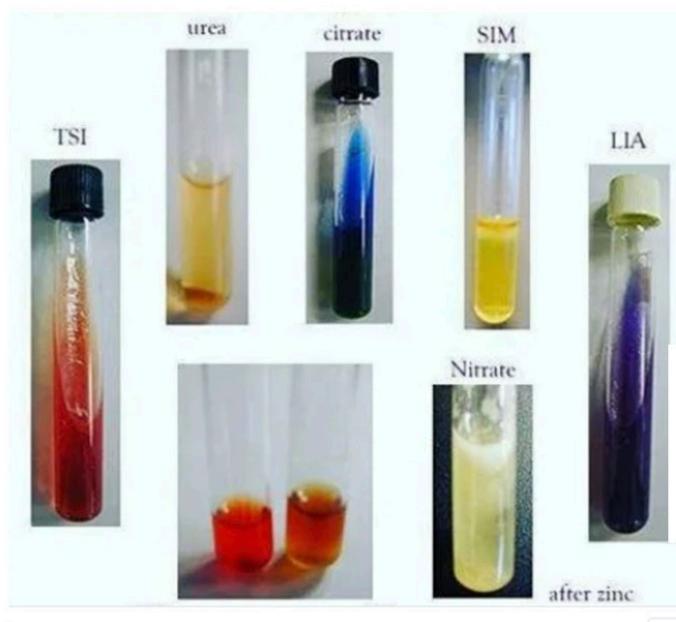
# Resolución del problema de Microbiología

<sup>1</sup> Sierra Campos Erick y <sup>1</sup> Valdez Solana Mónica Andrea

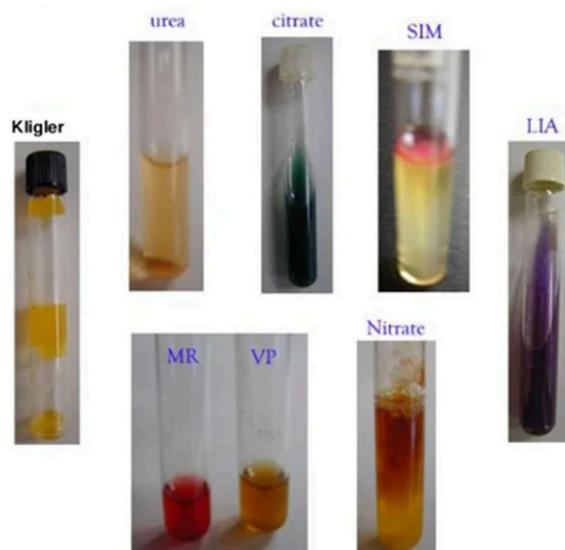
<sup>1</sup> Facultad de Ciencias Químicas. Unidad Gómez Palacio. Universidad Juárez del Estado de Durango (UJED), Artículo 123 s/n, Fraccionamiento Filadelfia, Gómez Palacio, Dgo. CP 35010. Tel (871) 71588 10 y 7 15 29 64.

Email: ericksier@gmail.com; valdezandyval@gmail.com

En base a las imágenes que se presentan de pruebas bioquímicas identifica los siguientes microorganismos.



*Pseudomonas aeruginosa*

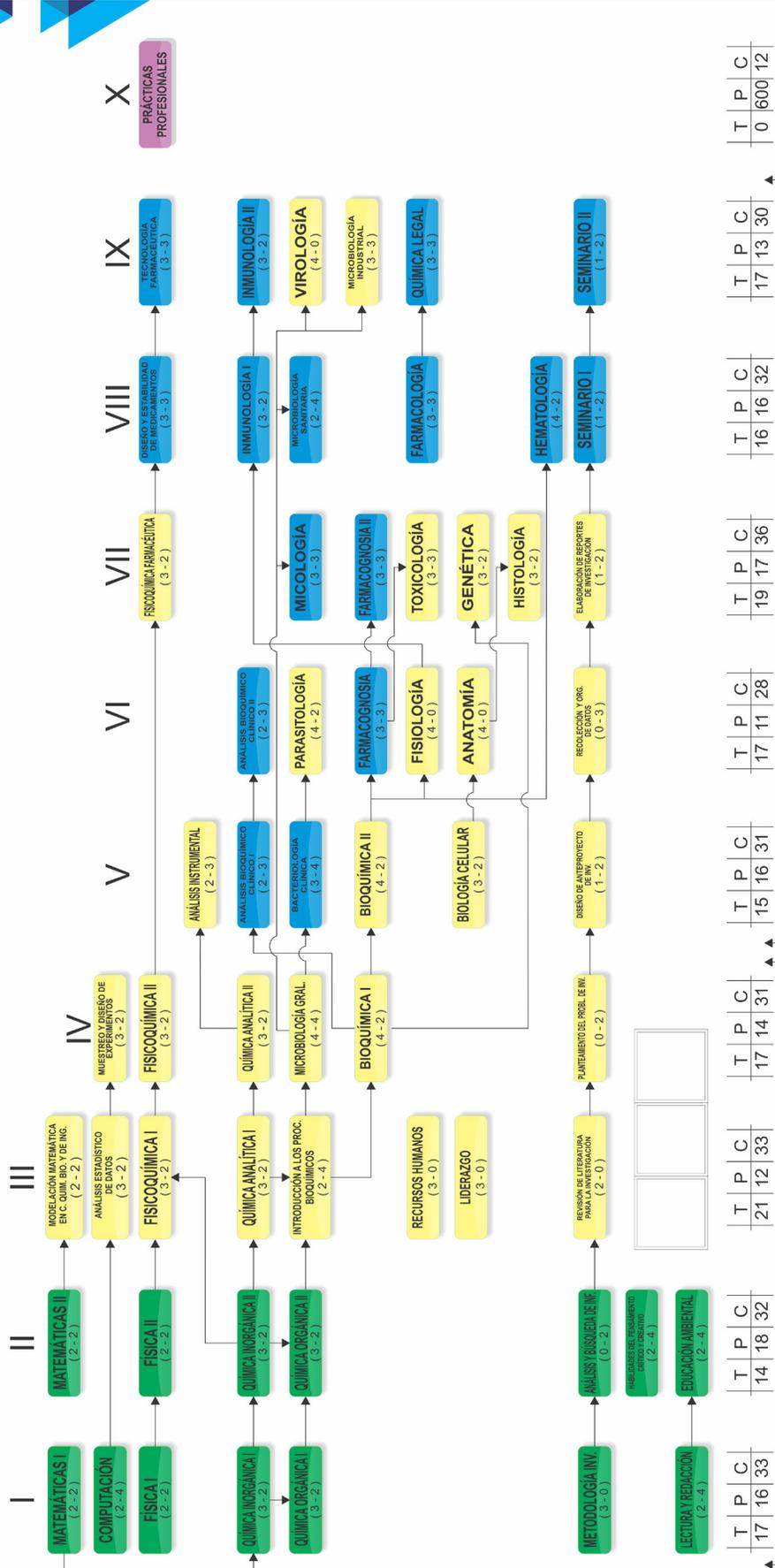


*Escherichia coli*



# QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

## MAPA CURRICULAR



2 OPTATIVAS DE CARRERA DE V A IX

2 OPTATIVAS DE CARRERA DE I A IV

### FORMACIÓN INTEGRAL

FORMACIÓN CULTURAL Y DEPORTE

FORMACIÓN INTELLECTUAL

FORMACIÓN SOCIAL

FORMACIÓN PROFESIONAL

FORMACIÓN TRANSVERSAL

8 CREDITOS

10 CREDITOS

12 CREDITOS

4 CREDITOS



REMDIS ([fcqgp.ujed.mx/remdis](http://fcqgp.ujed.mx/remdis))

ISSN: 2594-1445

Publicación Semestral de Investigación Científica en  
Ciencias Alimentarias y de Salud.

Facultad de Ciencias Químicas Gómez Palacio  
Universidad Juárez del Estado de Durango

[www.ujed.mx](http://www.ujed.mx)

Artículo 123 S/N Col. Filadelfia, Gómez Palacio,  
Durango, México CP 35010

Telefono (871) 715 8810 ext. 224

e-mail: [editorremdis@gmail.com](mailto:editorremdis@gmail.com)