



Biotecnológica *Magazine*

Revista en línea de divulgación biotecnológica



Del mar a la mesa: explorando la ficofagia

PAOLA A. TENORIO-RODRÍGUEZ,
TERESA DEL ROSARIO AYORA-
TALAVERA Y JUAN CARLOS
CUEVAS-BERNARDINO

Vol. 2, Número 1

Enero-Febrero 2024
www.biotmagazine.com



BIOTECNOLÓGICA MAGAZINE, año 2024, Vol. 2, No. 1, enero-febrero, es una publicación de divulgación, bimestral, editada por el Consejo Editorial Fundador: Dr. Felipe Ascencio Valle, Dra. Norma Y. Hernández Saavedra y Dra. Crisalejandra Rivera Pérez. <http://biotmagazine.com>, biotecnologicamagazine@gmail.com. Editor Responsable: Dra. Norma Yolanda Hernández Saavedra, Blvd. Constituyentes 1975, L19 MZB 165, Fracc. Campestre, La Paz, Baja California Sur, C.P. 23090, México. Tel. (612) 12 40674. Reservas de Derechos al Uso Exclusivo: 04-2024-022911435400-102; ISSN: En trámite. Ambos otorgados por el Instituto Nacional del Derecho de Autor. El contenido de los artículos y comunicaciones es responsabilidad exclusiva de los autores y no refleja de manera alguna el punto de vista del Consejo Editorial. Queda prohibida la reproducción total o parcial del contenido por cualquier medio sin la autorización expresa del Consejo Editorial.

Crédito Fotografía Portada: lunamarina a través de Canva.

Edición gráfica editorial y página web: Dra. Crisalejandra Rivera Pérez.

BiotechnoLógica Magazine es la revista en línea de divulgación biotecnológica dirigida a empresas, investigadores, estudiantes y a todos los que sientan curiosidad por esta innovadora área científica y tecnológica.

BiotechnoLógica Magazine publica artículos en el campo de la biotecnología y ciencias afines. Publica editoriales (mensaje de el o los editores), artículos, notas cortas, héroes entre nosotros (comportamiento o aportación destacada de académicos, estudiantes, técnicos, o ciudadanos en general), personajes (trayectorias), fotografías, infografías, y noticias de actualidad en áreas gubernamentales, académicas, empresariales e investigaciones destacadas en el campo de la biotecnología, ciencias biológicas, ciencias de la vida, y ciencias ambientales, acuícolas, agropecuarias, veterinarias y ciencias médicas y biofarmacéuticas.

ORGANISMO RESPONSABLE



BiotechnoLógica Magazine, registro en trámite (Folio 210264)

CONSEJO EDITORIAL FUNDADOR

Dra. Norma Yolanda Hernández Saavedra

Dr. Felipe Ascencio Valle

Dra. Crisalejandra Rivera Pérez

CO-DIRECTORES EDITORIALES

Dra. Norma Yolanda Hernández Saavedra

Dr. Felipe Ascencio Valle

EDITOR EJECUTIVO

Dra. Crisalejandra Rivera Pérez

biotechnologicamagazine@gmail.com

www.biotmagazine.com

Facebook @biotechnoLogicamagazine

Instagram biotechnologicamagazine

Threads biotechnologicamagazine

ÍNDICE

VI EDITORIAL

1 *Del mar a la mesa: explorando la ficofagia*

Paola A. Tenorio-Rodríguez, Teresa del Rosario Ayora-Talavera y Juan Carlos Cuevas-Bernardino.

7 *¿Qué sabemos de la diabetes?*

Norma Y. Hernández Saavedra

19 *El ecosistema marino: fuente inagotable de drogas benéficas. Caso estudio Trabectedina.*

Norma Y. Hernández Saavedra

30 *Desde la agricultura hasta probióticos: aplicaciones Biotecnológicas de Bacillus spp.*

Flor Ávila Rebolledo, Yanet Romero Ramírez, José Luis Juárez Morales

EDITORIAL

Estimad@s Lector@s,

Bienvenidos al primer número del año 2024 de Biotecnológica Magazine, donde exploramos las fronteras de la investigación y desarrollo en el fascinante mundo de la biotecnología. En este número, nos sumergimos en cuatro temas cruciales que abarcan desde el océano hasta el laboratorio, ofreciendo una visión integral de los avances más recientes en esta disciplina vibrante.

Abrimos con un análisis profundo sobre la creciente popularidad del consumo de algas marinas. En este artículo, examinamos la relevancia de este recurso, su sostenibilidad y los beneficios nutricionales que aporta a nuestra dieta. Desde sus propiedades excepcionales hasta su impacto medioambiental, exploramos cómo las algas marinas han emergido como un componente esencial en la alimentación contemporánea.

En el segundo artículo, nos adentramos en los conceptos básicos de la diabetes, una enfermedad crónica que ocupa el segundo lugar entre las causas de muerte a nivel mundial. Desde las causas y síntomas hasta las complicaciones y tratamientos, desentrañamos los misterios de esta condición, ofreciendo medidas clave para la prevención y el manejo efectivo. La comprensión es la clave para combatir esta epidemia global.

En nuestra tercera entrega, exploramos el vasto mundo del medio marino como fuente inagotable de organismos no convencionales con potencial biomédico y biotecnológico. Destacamos una molécula obtenida de tunicados, actualmente utilizada como antiproliferativo en cánceres de tejidos blandos. Este artículo resalta la importancia de preservar la diversidad marina para el avance de la ciencia y la medicina.

Cerramos este número con una mirada al género *Bacillus*, un grupo de bacterias versátiles con amplias aplicaciones beneficiosas. Desde la producción de probióticos y promotores del crecimiento vegetal hasta su papel crucial como biofungicidas, estas bacterias demuestran su valía en diversas áreas. Descubre cómo el género *Bacillus* está desempeñando un papel destacado en la agricultura, la industria y más allá.

En Biotecnológica Magazine, nos esforzamos por ofrecer una perspectiva completa y accesible sobre los avances más emocionantes en biotecnología. Esperamos que este número sirva como fuente de inspiración y conocimiento para todos nuestros lectores comprometidos con la innovación y el progreso científico.

¡Disfruten la lectura!

Consejo Editorial Fundador

Del mar a la mesa: explorando la ficofagia

Paola A. Tenorio-Rodríguez(*1), Teresa del Rosario Ayora-Talavera(2) y Juan Carlos Cuevas-Bernardino(2).

1)Investigador independiente, 97302, Mérida, Yucatán, México.

2)Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco, Unidad Sureste. Km 5.5 Sierra Papacal-Chuburná Puerto, 97302, Mérida, Yucatán, México.

Tema: En este trabajo se aborda la relevancia y la creciente popularidad del consumo de algas marinas en los últimos años. Se explora la sostenibilidad de este recurso, así como la seguridad y los beneficios nutricionales de incorporarlos a la dieta.

1.Introducción

El hecho de alimentarse con algas marinas no es una novedad. En países orientales como China, Japón y Korea, estas verduras marinas, como también son conocidas las algas marinas, han formado parte de la riqueza culinaria y cultural de las poblaciones humanas desde tiempos antiguos. Para aquellos que crean que nunca han consumido algas, debemos señalar que es muy probable que, en productos comunes de nuestra dieta, como helados, cremas o mermeladas que acompañan nuestro desayuno favorito, seguramente también se encuentren algo de algas marinas. ¿Cómo es esto posible? Bueno, algunos de los compuestos usados como espesantes en la elaboración de estos productos provienen de una amplia variedad de algas rojas.

No obstante, lo realmente interesante comienza cuando observamos cómo platillos de origen oriental se han vuelto cada vez más populares en nuestra sociedad y cultura en los últimos años. El sushi, los onigiris, los conos y, por supuesto, el ramen y diversas sopas, incorporan algas en sus recetas. Incluso recientemente podemos encontrar en algunos supermercados

especializados, galletas y botanas donde las algas son ingredientes protagonistas, pero ¿tiene un nombre el arte de comer algas? Sí, ficofagia.

2. ¿Qué es la ficofagia?

La ficofagia es la capacidad o costumbre de un organismo para consumir algas. La ficofagia es una práctica común en muchos países de todo el mundo, pero principalmente en regiones de Asia y algunos países de América Latina como Chile. De acuerdo con la Food and Agriculture Organization, la FAO por sus siglas en inglés, se estima que el consumo global de algas marinas es de 27,9 millones de toneladas anuales, donde Asia es el responsable de casi el 90% de este consumo. Esto sugiere que un poco más de 2,500 millones de personas consumen algas marinas regularmente. El interés por las algas marinas de la comunidad científica, la industria alimentaria, medios de comunicación y población en general ha incrementado en las últimas décadas. Hoy

en día, organizaciones internacionales e instituciones académicas analizan las propiedades y ventajas que las algas nos pueden proporcionar en relación con los alimentos.

3. ¿Pueden contribuir las algas marinas a la seguridad de alimentos?

Por supuesto. Las algas marinas son una fuente de nutrientes. Son ricas en proteínas, fibra, vitaminas y minerales, incluidos yodo, hierro, calcio, potasio y otros macrominerales y microminerales. Estos nutrientes son esenciales para la salud humana y pueden ayudar a prevenir la malnutrición. Recordemos que la población mundial sigue creciendo a pasos gigantes y ha hecho que la demanda de alimentos en las últimas décadas vaya en aumento. Además de los nutrientes que nos pueden proporcionar, se ha demostrado que varios compuestos obtenidos de las algas marinas pueden ejercer efectos beneficiosos en la prevención y manejo de algunas enfermedades, como las cardiovasculares, la diabetes, la osteoporosis e incluso el cáncer.

4. ¿Por qué las algas marinas?

Aunque la agricultura ha sido una actividad fundamental para la supervivencia humana, también ha sido evidente su impacto negativo en el ambiente. La contaminación del suelo y del agua, resultado del cultivo intensivo y el uso de agroquímicos como herbicidas, fertilizantes y pesticidas, así como la práctica de monocultivos, ha provocado la degradación y erosión de los

suelos. Estos factores contribuyen al cambio climático y a otros impactos ambientales destructivos. Por ello, es importante implementar estrategias ante estos desafíos y las algas marinas se identifican como parte de la solución.

El cultivo de algas, por su crecimiento y eficiencia, podría encontrarse entre los sistemas de producción de alimentos con menor impacto en el ambiente cuando se compara con otros, como lo es la ganadería intensiva y la deforestación para crear pastizales o producción de piensos que requieren grandes extensiones de tierra, creando monocultivos (cultivos de un solo tipo) lo cual aumenta la vulnerabilidad a enfermedades y la necesidad de agroquímicos. Entre las ventajas resaltan la oportunidad de cultivo de una mayor diversidad de especies frente a la agricultura y ganadería terrestres, además de que prácticamente solo necesitan de luz solar y no requieren de tierra ni de agua dulce para su crecimiento. Las algas marinas además de ser muy nutritivas son muy versátiles y pueden ser utilizadas de diversas maneras, desde alimentación directa hasta extracción de compuestos específicos. Convirtiéndolas así en una opción sana y saludable para consumo humano y animal.

5. ¿Es peligrosa la ficofagia?

No, en general las algas marinas son seguras para el consumo humano. Sin embargo, es importante mencionar que no todas las algas son aptas para el consumo, al igual que no todas las plantas terrestres lo son y esto en parte está muy relacionado a las características organolépticas que presenten y la percepción del consumidor.

Es importante tomar en cuenta algunas recomendaciones adicionales. Si bien ya se mencionó que las algas marinas aportan un alto valor nutricional a la dieta debido a la presencia de macro y micronutrientes esenciales para el correcto funcionamiento del metabolismo, es relevante destacar que ciertas algas marinas como el Kombu (昆布, kombu, konbu), ampliamente consumida en el noreste de Asia, pueden contribuir a un exceso de minerales como el yodo. Esto puede ser perjudicial para sectores de la población sensibles a este mineral, como las personas con problemas de tiroides.

Por otro lado, es importante tener en cuenta que las algas tienen la capacidad de acumular en sus tejidos ciertos metales, lo que podría resultar en un contenido significativo y potencialmente dañino, especialmente en el caso de metales pesados como el cadmio o el arsénico. Por ello, ante la falta de legislación específica y estudios concluyentes, es recomendable adoptar una actitud prudente con respecto a la ingesta de algas.

Esta prudencia debe extenderse al origen de las algas, ya que la contaminación del agua en la que crecen puede influir en la presencia de metales. Por lo tanto, al elegir algas para el consumo, es aconsejable obtenerlas de fuentes confiables y limpias para garantizar su calidad nutricional y minimizar riesgos para la salud.



Figura 1. Venta de algas en mercado ambulante en la ciudad de Laoag, Filipinas (Tomado de <https://marketraveler.wordpress.com/>).

6. ¿Cuáles son las especies de algas más consumidas?

Actualmente se consumen aproximadamente una centena de especies alrededor del mundo, que son gastronómicamente valiosas, por sus propiedades y por su sabor. Por ejemplo, kombu, nori y wakame son nombres comunes que probablemente identifiquemos en las etiquetas de ciertos productos. Kombu (utilizados en sopas y caldos) se refiere a las algas pardas *Laminaria* y *Saccharina*. Por otro lado, el nori, utilizado para la preparación de sushi y otros rollitos proviene de las algas rojas del género *Porphyra*, mientras que wakame, también empleado en sopas, corresponde a la alga parda *Undaria pinnatifida*. Otras variedades de algas comestibles incluyen dulce, cochoyuyo, musgo de mar. En México, las macroalgas marinas han sido utilizadas principalmente como materia prima para la obtención de compuestos, los cuales se emplean en las industrias textil, química y alimentarias.

Sin embargo, en los últimos años, se han realizado esfuerzos para resaltar la importancia del uso, consumo y producción de macroalgas. Dichos esfuerzos, incluyen la participación de chefs en la elaboración de recetas con macroalgas, tanto que crecen en las costas de Baja California como la lechuga de mar *Ulva lactuca*, el sargazo gigante *Macrocystis pyrifera* o el sargazo rojo *Gelidium robustum* (Fig. 2) como en la península de Yucatán como *Rhodomenia pseudopalmata* (Fig. 3).



Figura 2. Alga roja *Chondracanthus* o “pelo de cochí”, una alga consumida por comunidades a lo largo de la costa de Baja California, México (Mejía, 2016) (Tomado de <https://www.naturalista.mx/observations/740024>).

A partir de lo expuesto previamente, las algas marinas cumplen con los criterios necesarios para ser consideradas una alternativa en la búsqueda de alimentos saludables y sostenibles. Sin embargo, es imperativo continuar realizando evaluaciones que faciliten la implementación de marcos normativos adecuados. Estos marcos deben abordar no solo los costos de



Figura 3. Propuesta gastronómica del Chef Pedro Evía del Restaurante K'u'uk en Mérida, Yucatán para *Rhodomenia pseudopalmata* (Tomado de Tenorio-Rodríguez y Freile-Pelegrín, 2021).

producción, las características nutricionales y la aceptación por parte de los consumidores, sino que también deben establecer regulaciones y legislaciones específicas para garantizar el consumo seguro por parte de la población humana.

7. Referencias

- Chater P.I., Wilcox M.D., Houghton D., Pearson J.P. (2015). The role of seaweed bioactives in the control of digestion: implications for obesity treatments. *Food & Function*.
- Espinoza-Avalos J. (1994). Seaweed as Food in the Caribbean. *Applied Phycology Forum*. 11 (3): 13.
- FAO. 2021. Global seaweed and microalgae production, 1950–2019. *World Aquaculture Performance Indicators (WAPI) factsheet*. 172 pp. Recuperado de: www.fao.org/3/cb4579en/cb4579en.pdf.
- Guiry M.D. (2012). How Many Species of Algae Are There? *Journal of Phycology*. 48 (5): 1057–63.

Lobato-Benítez C., Arenas P.M., Mateo-Cid L.E. (2018). Etnoficología Mexicana: perspectivas y desafíos. *Ethnoscintia-Brazilian Journal of Ethnobiology and Ethnoecology*, 3.

Mejia N. (2016). Algas comestibles de Baja California. Tijuana, Baja California. Culinary Art School.

Moll B.P. (2013). *Ulva as an element of human nutrition*. Empresa AONORI AQUAFARMS, INC.

McKenna S. (2013). *Extreme Greens: Understanding Seaweeds*. Cork: Estragon Press.

Rockström, J., W. Steffen, K. Noone, Å. Persson, F.S. Chapin, III, E. Lambin, T.M. Lenton, M. Scheffer, C. Folke, H. Schellnhuber, B. Nykvist, C.A. De Wit, T. Hughes, S. van der Leeuw, H. Rodhe, S. Sörlin, P.K. Snyder, R. Costanza, U. Svedin, M. Falkenmark, L. Karlberg, R.W. Corell, V.J. Fabry, J. Hansen, B. Walker, D. Liverman, K. Richardson, P. Crutzen, J. Foley (2009). Planetary boundaries: Exploring the safe operating space for humanity. *Ecology and Society*. 14(2), 32.

Shannon, E., Abu-Ghannam, N. (2019). Seaweeds as nutraceuticals for health and nutrition. *Phycologia*. 58:563–577.

Tenorio-Rodríguez, P.A., Freile-Pelegrín Y. 2021. Los colores de la biotecnología. *Avancey Perspectiva*. 7(3), 2021.

Vázquez-Delfín, E., Freile-Pelegrín, Y., Pliego-Cortés, H., Robledo, D. (2019). Seaweed resources of Mexico: current knowledge and future perspectives. *Botanica Marina*, 62(3), 275-289.

Glosario

Algas: Grupo de organismos unicelulares o pluricelulares, carentes de órganos y tejidos verdaderos que realizan fotosíntesis y viven preferentemente en el agua, tanto dulce como marina.

Monocultivo: Sistema de producción agrícola donde se siembra y cosecha una única especie, de manera uniforme, en una gran extensión de tierra.

Seguridad alimentaria: Estado en el cual todas las personas tienen acceso físico, social y económico permanente a alimentos seguros, nutritivos y en cantidad suficiente para satisfacer sus requerimientos nutricionales y preferencias alimentarias, y así poder llevar una vida activa y saludable.

Propiedades organolépticas: Aquellas descripciones de las características físicas que tiene la materia en general, según las pueden percibir los sentidos, como por ejemplo su sabor, textura, olor, color.

Bioacumulación: proceso de acumulación de sustancias químicas en organismos vivos de forma que estos alcanzan concentraciones más elevadas que las concentraciones en su medio.

Autores

Dra. Paola A. Tenorio Rodríguez Doctora en Ciencias con orientación en Biotecnología marina por el Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste S.C. en la Paz, B.C.S. Durante su formación se ha involucrado en las áreas de biotecnología vegetal marina, ecología, fisiología de algas marinas y valoración de metabolitos secundarios a partir de éstas.

Dra. Teresa del Rosario Ayora-Talavera. Investigadora titular C y directora del CIATEJ Subsede Sureste. Responsable del Laboratorio de Tecnología y Conservación de Alimentos, Centro de Investigación y Asistencia en Tecnología y Diseño del Estado de Jalisco (CIATEJ), Unidad SURESTE.

Dr. Juan Carlos Cuevas Bernardino. Investigador por México en Subsede Sureste del CIATEJ. Línea de investigación: Extracción y caracterización de biopolímeros y compuestos bioactivos. Trabajos de investigación sobre aprovechamiento de residuos agroindustriales.

Cita:

Tenorio-Rodríguez, P. A., Ayora-Talavera, T. del R., & Cuevas-Bernardino, J. C. (2024). Del mar a la mesa: explorando la ficofagia. *Biotechnológica magazine*, 2(1), 6. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10811037>

¿Qué sabemos de la diabetes?

Dra. Norma Yolanda Hernández Saavedra
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.
nhernan04@cibnor.mx

Tema: en este artículo se presentan los conceptos básicos que nos permitirán entender la diabetes, que es una enfermedad crónica, irreversible, que el segundo lugar en las causas de muerte a nivel global. Como se verá, se explican las causas de la enfermedad, síntomas, complicaciones y tratamientos, así como algunas medidas básicas que deben tenerse en cuenta para su prevención y/o mejor manejo.

Introducción

El pasado 14 de noviembre de 2023 se conmemoró el día mundial de la diabetes, y es una ocasión para crear conciencia sobre el impacto de la diabetes en la salud de las personas. Esta conmemoración también destaca las oportunidades que existen para fortalecer la prevención, el diagnóstico y el tratamiento de la diabetes, siendo el tema de 2023: Educación para proteger el mañana. Pero se preguntarán, ¿y la diabetes por qué es relevante? Pues de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS) la diabetes sacarina o diabetes mellitus es una enfermedad crónica que, a nivel mundial, es la segunda causa de muerte directa de alrededor de 1.5 millones de personas por año y de todos los fallecidos por diabetes, el 48% tenía menos de 70 años. A nivel mundial, entre el 2000 y 2016, hubo un aumento del 5% en la mortalidad prematura por diabetes, mientras que en los países de ingresos medianos o bajos (entre los que nos encontramos), la tasa de mortalidad por diabetes aumentó en un 13% (OMS, 2023). La Organización Panamericana de la Salud (OPS o PAHO, por su acrónimo en inglés) estima que, en las Américas, alrededor de 62 millones de personas viven con diabetes mellitus tipo 2

(DM2); este número se ha triplicado en la región desde 1980 y se estima que alcanzará la marca de 109 millones para el 2040 (OPS, 2024).

1.1 La diabetes en México

Como se muestra en la figura 1, en los últimos cinco años, la diabetes consistentemente ha sido la segunda causa de muerte en México (Fig. 1, barras naranjas señaladas por una flecha), sin considerar las muertes por COVID-19 del periodo 2020-2022 (Fig. 1, barras verde-oscuro; 2021 segunda y en 2022 la primera causa de muerte en México) (INEGI, 2019-2023). En el caso de nuestro país, lo preocupante es que la diabetes siempre ha ocupado un lugar entre las principales cinco causas de muerte registradas (INEGI). Además, es una de las principales causas de ceguera, insuficiencia renal, ataques cardíacos, derrames cerebrales y amputación de miembros inferiores, que son todas ellas enfermedades que se encuentran entre las diez principales causas de muerte en México (Fig. 1). Desafortunadamente, como sociedad no le

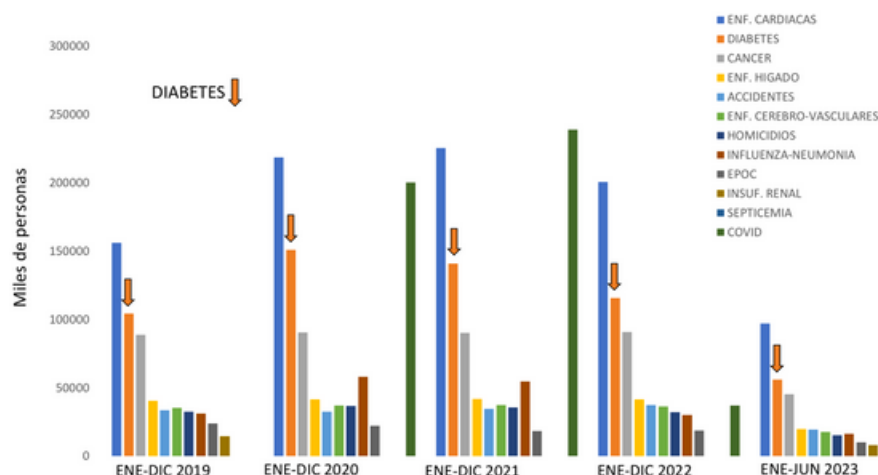


Figura 1. Estadísticas de defunciones registradas en México. Diez principales causas de muerte en el periodo 2019-2023 (construido a partir de INEGI, 2010-2024).

damos la importancia que merece al cuidado y prevención de esta enfermedad, ya que la diabetes mal controlada aumenta las posibilidades de estas complicaciones además de la mortalidad prematura.

2. Definición

Empecemos con lo básico, la diabetes es un trastorno metabólico en el que el organismo no produce suficiente cantidad de insulina o no responde normalmente a la misma, lo que provoca que las concentraciones de azúcar (glucosa) en sangre sean anormalmente altas (Brutsaert, 2022a; Fig. 2). La glucosa que circula en nuestra sangre proviene de los alimentos que consumimos y la insulina es una hormona que ayuda a que la glucosa entre a las células para producir energía (MedlinePlus, 2019).

3. Tipos de Diabetes

La OMS (2018) reconoce tres formas de diabetes mellitus (DM): tipo 1, tipo 2 y diabetes gestacional (Tabla 1).

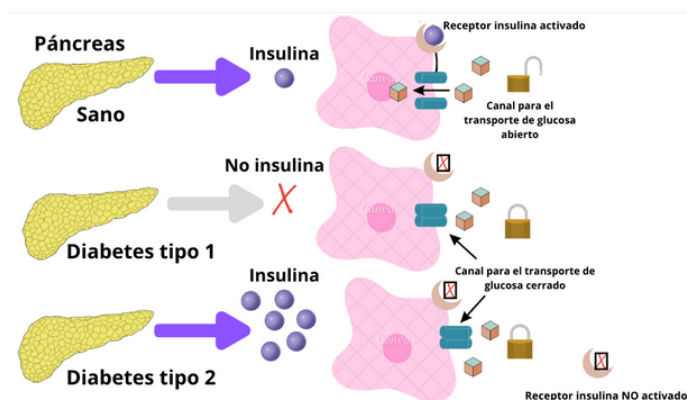


Figura 2. Explicación gráfica de las Diabetes tipo 1 y tipo 2 (Canva).

3.1 Diabetes tipo 1 (DM1)

En la diabetes tipo 1, *el cuerpo no puede producir insulina*; es una enfermedad autoinmune. Estas son enfermedades que hacen que el cuerpo se ataque a sí mismo. Si tienes diabetes tipo 1, tu cuerpo no puede producir insulina y esto se debe a que tu sistema inmunitario ha destruido todas las células productoras de insulina en tu páncreas (células beta). Esta enfermedad se diagnostica comúnmente en personas jóvenes, aunque puede desarrollarse en la edad adulta (Fig. 2).

Tabla 1. Principales diferencias entre los dos principales tipos de diabetes (modificado de Vázquez, 2024).

Característica	Diabetes Tipo 1	Diabetes Tipo 2
Hábito alimentario	Normal	Obeso
Desarrollo de la enfermedad	Rápido	Lento
Complicaciones agudas	Cetoacidosis diabética ¹	Coma hiperosmolar ²
Aplicación de insulina	Imprescindible	Solo en el 20-30% de los casos
Antidiabéticos orales	Ineficaz	Eficaz
Complicaciones cardiovasculares	Después de 5 años	Desde el inicio
Origen genético	Cromosoma 6	-
Historia familiar	Infrecuente	Frecuente
Número de células beta ³	deficiente	Variable
Asociación con el antígeno HLA ⁴	Frecuente	Infrecuente
Auto anticuerpos	Frecuente	Ausente
Prevalencia	5-10%	90-95%

*Notas de Tabla 1

Cetoacidosis diabética¹: Complicación grave de la diabetes en la que el cuerpo produce un exceso de ácidos en la sangre (cetonas) lo que provoca sed excesiva, micción frecuente, náuseas y vómitos, dolor de estómago, debilidad o fatiga, falta de aire, aliento con olor a frutas y confusión (Velázquez, 2024).

Coma hiperosmolar²: Complicación de diabetes en el que la concentración de azúcar en sangre aumenta de forma considerable (incluso > 1000 miligramos por decilitro). Estos altísimos niveles de glucosa en la sangre hacen que la persona produzca enormes cantidades de orina, lo que le provoca deshidratación grave por lo que su sangre está anormalmente concentrada (hiperosmolar). Esta condición provoca complicaciones que incluyen coma, convulsiones y muerte (Brutsaert, 2022c).

Células beta³: Las células beta, se encuentran en el páncreas y son las responsables de la producción de insulina, la hormona que controla el nivel de glucosa (un tipo de azúcar) en la sangre (TeenHealt, 2024).

Antígeno HLA⁴: El sistema del antígeno leucocitario humano (HLA) es un componente importante del sistema inmunitario y está controlado por genes localizados en el cromosoma 6. La DM1 se caracteriza por destrucción autoinmune de las células beta de los islotes pancreáticos, la que se traduce en un déficit absoluto de insulina y dependencia vital de insulina exógena. El carácter de autoinmunidad de esta enfermedad se determina por la presencia de anticuerpos anti-islotes (ICA), antiGAD y anti-insulina.

3.2 Diabetes tipo 2 (DM2)

En la diabetes tipo 2, el cuerpo no produce suficiente insulina o no puede usarla eficazmente para poder funcionar adecuadamente. En la diabetes tipo 2, el páncreas produce insulina, pero esta no funciona como debería. La glucosa no entra a las células y se acumula en la sangre, por lo que nuestros mecanismos de compensación se activan, y entonces el páncreas produce aún más insulina para lograr que la glucosa ingrese en las células, pero finalmente se agota debido a este esfuerzo excesivo. Como consecuencia de esto, los niveles de azúcar en sangre aumentan demasiado (OPS, 2024; Fig. 2). La obesidad es el principal factor de riesgo de la DM2, entre el 80% y el 90% de las personas con este trastorno tienen sobrepeso u obesidad. Debido a que la obesidad produce resistencia a la insulina, las personas obesas pueden necesitar grandes cantidades de insulina para mantener una concentración normal de glucosa en la sangre. Se ha reportado que las personas de ascendencia africana, asiático-americana, india americana, nativa de Alaska e hispana o latinoamericana corren un mayor riesgo de desarrollar DM2, ya que existe una predisposición hereditaria a sufrir esta enfermedad (Brusaert, 2022a).

3.3 Diabetes gestacional (DG)

La diabetes gestacional es un tipo de diabetes que aparece por primera vez durante la gestación en mujeres embarazadas que nunca padecieron esta enfermedad. Este tipo de diabetes generalmente aparece a la mitad del embarazo; los médicos generalmente realizan estudios para su diagnóstico entre las 24 y 28 semanas de gestación. La diabetes gestacional se puede controlar a menudo con una alimentación saludable y ejercicio regular, pero algunas veces la madre también necesitará insulina.

3.4 Otros tipos de diabetes

La Asociación Americana de Diabetes (ADA) distingue cuatro tipos de diabetes: DM1, DM2, DG y otros tipos de diabetes (Cardiorenal, 2024), como se muestra en la Tabla 2.

3.5 Resistencia a la insulina (RE)

Cuando el organismo deja de reaccionar a la acción de la insulina se conoce como resistencia a la insulina o, lo que es lo igual, baja sensibilidad a la insulina. A esta condición también se le conoce como hiper-insulinemia o insulino-resistencia. La RE es una alteración que se produce en el tejido graso, que hace que la insulina no ejerza su actividad en este tejido. La insulina que produce el páncreas (por las células beta que forman parte de los islotes de Langerhans; Fig. 3) no funciona bien o no es suficiente, por lo que el cuerpo no reacciona como debe. Bajo estas condiciones de glucemia (cantidad de azúcar en la sangre) el páncreas sigue aumentando la necesidad de producir más insulina. Así, se crea un círculo vicioso, que cuando el páncreas ya no tiene capacidad para segregar más insulina, puede desembocar en una prediabetes, diabetes tipo 2 o enfermedades cardiovasculares graves (Antúnez, 2018; NIH, 2018).

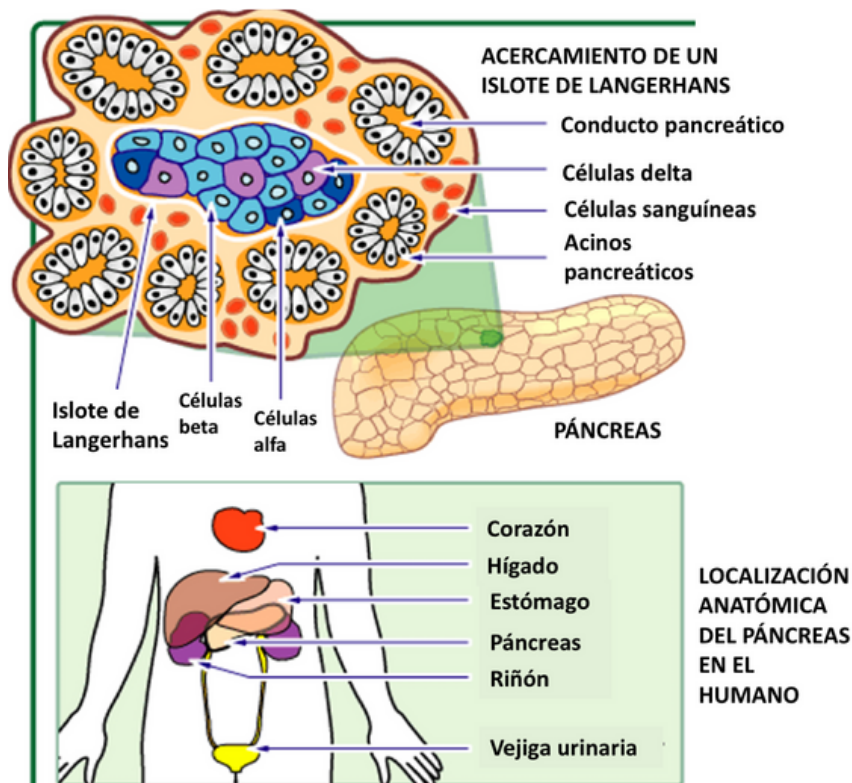


Figura 3. Localización y anatomía del páncreas en el humano (modificado de Alvez De la Cruz, 2024).

doi.org/10.5281/zenodo.10811049

Tabla 2. Otros tipos de diabetes (basado en Brutsaert, 2022a; Cardioresnal, 2024).

Nombre	Origen	Comentario
Prediabetes	Aparece cuando la concentración de glucosa en sangre es demasiado alta para ser considerada normal, pero no lo suficiente para ser catalogada como diabetes (ayunas 100 mg/dL (5,6 mmol/L) y 125 mg/dL (6,9 mmol/L).	Perder del 5% al 10% del peso corporal mediante una alimentación adecuada y ejercicio reduce de forma considerable el riesgo de padecer diabetes.
Diabetes autoinmune latente del adulto (LADA)	Comienza de forma enmascarada como una DM2 en personas sin sobrepeso. Normalmente no hay antecedentes familiares con historia de diabetes tipo 2.	Inicialmente puede ser controlada con dieta. Comienza a necesitar la administración de insulina de forma gradual, frecuentemente a los pocos meses tras el diagnóstico.
Diabetes MODY	Se debe a un problema genético que se transmite de padres a hijos. Suele diagnosticarse en la infancia o juventud, y no necesita insulina (al menos durante algunos años). Se conocen seis tipos de diabetes MODY, pero las más comunes MODY 2 y 3.	Es un tipo poco frecuente de diabetes. Se calcula que el 1% de personas diabéticas la tienen.
Deterioro de la tolerancia a la glucosa y alteración de la glicemia en ayunas	Son estados de transición entre la normalidad y la diabetes, y quienes los sufren corren mayor riesgo de progresar hacia la DM2, aunque esto no es inevitable.	Puede ser controlada con dieta.
Defectos genéticos en la acción de la insulina	Existen algunas causas poco usuales de diabetes que resultan de anomalías de origen genético en la acción de la insulina, generalmente mutaciones del receptor insulínico.	Su efecto varía desde la hiperinsulinemia (insulina en exceso), una modesta hiperglucemia (exceso de azúcar en sangre), a una diabetes severa.
Enfermedades del páncreas exocrino	Cualquier proceso que pueda lesionar de forma difusa el páncreas puede causar diabetes (pancreatitis, trauma, infección, pancreatectomía y carcinoma pancreático).	Con la excepción del cáncer, para que se produzca diabetes la lesión del páncreas debe ser muy extensa.

Tabla 2. Otros tipos de diabetes (continuación).

Nombre	Origen	Comentario
Endocrinopatías	Algunas hormonas se oponen o compiten con la acción de la insulina. Por lo que las cantidades excesivas de hormonas en ciertas enfermedades, pueden ocasionar diabetes.	Ejemplos: la hormona de crecimiento, el cortisol, el glucagón, la epinefrina.
Diabetes inducida por fármacos	Muchos fármacos pueden alterar la secreción de insulina.	Los fármacos no causan diabetes por sí mismos, pero pueden precipitar la aparición de diabetes en individuos con cierta resistencia a la insulina.
Infecciones	Algunos virus han sido asociados a la inducción de diabetes.	Por ejemplo, el virus de la rubeola, el adenovirus o el virus de las paperas.

4. Signos, síntomas y complicaciones de la diabetes.

Los tipos de diabetes pueden producir síntomas muy similares si la concentración de glucosa en sangre es muy muy elevada. En el diabético, el azúcar empieza a pasar a la orina cuando su concentración aumenta de 160 a 180 mg/dL. Si la concentración glucosa en la orina es aún mayor, los riñones secretan más agua para diluir la abundancia del azúcar (¡se activan nuestros mecanismos de compensación!). Debido a esto, se orina abundante y frecuentemente (poliuria) lo que provoca sed excesiva (polidipsia). También, puede haber adelgazamiento debido a la pérdida excesiva de calorías en la orina, de forma que nuestro sistema, tratando de compensar, siente un hambre exagerada. Otros síntomas pueden ser: visión borrosa, somnolencia, náuseas y disminución de la resistencia durante el ejercicio, entre otras (Brutsaert, 2022a) (Fig. 4).



Figura 4. Principales síntomas: Diabetes Mellitus (Canva).

4.1 Complicaciones de la diabetes

La diabetes daña los vasos sanguíneos, haciendo que adelgacen, por lo que el flujo sanguíneo (o circulación) se limite.

Debido a que los vasos sanguíneos de todo el cuerpo son afectados, las personas con diabetes pueden presentar muchas más complicaciones, muchos órganos pueden afectarse (Fig. 5), en particular: el cerebro, riesgo de accidente cerebrovascular; los ojos, retinopatía diabética con alto riesgo de ceguera; corazón, riesgo de ataque al corazón; riñones, nefropatía diabética o lesión renal, riesgo de enfermedad renal crónica; los nervios, neuropatía diabética, causando disminución de la sensibilidad, principalmente en los pies y las piernas, con sensación de hormigueo, dolor o insensibilidad a cambios de presión y temperatura; alteraciones en el sistema inmunitario del cuerpo, por lo que las personas con diabetes *mellitus* son particularmente susceptibles a infecciones bacterianas y por hongos (ej. pie diabético) (Medline Plus, 2019; Brutsaert, 2022b; Vázquez, 2024).

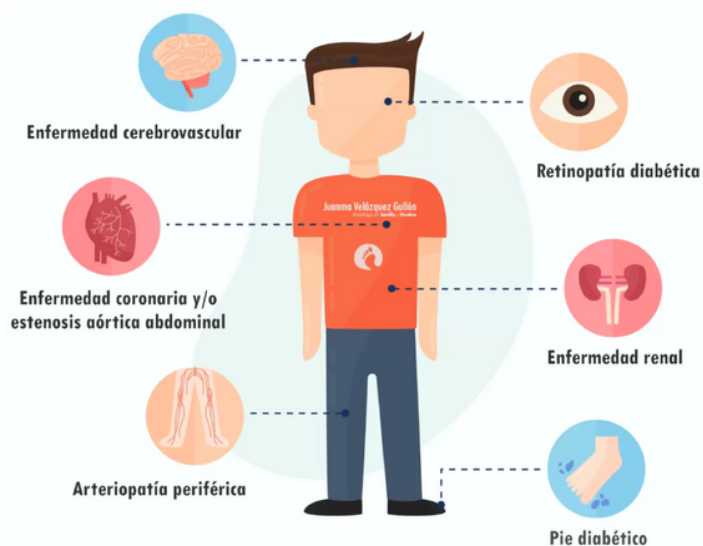


Figura 5. Principales complicaciones de la Diabetes Mellitus (Canva).

En el caso de la diabetes gestacional, si el nivel de azúcar en sangre no está bien controlado durante el embarazo, pueden presentarse graves problemas tanto en la madre como en el bebé.

Una diabetes no controlada causa un aumento en el azúcar de la sangre del bebé, denominado “sobrealimentado” y crece demasiado; son bebés gigantes y presentan sobrepeso al nacer. Debido a su gran tamaño, el bebé puede nacer con daño en los nervios debido a la presión durante la gestación y/o el parto. Una mujer con diabetes mal controlada durante el embarazo tiene una alta probabilidad de sufrir presión arterial alta, presencia de proteína en la orina e inflamación frecuente en los dedos de las manos y los pies que no se alivia (preclamsia). La presión arterial alta puede causar daños tanto a la madre como al bebé en gestación, puede provocar un nacimiento prematuro y, durante el trabajo de parto, convulsiones o un coágulo sanguíneo o sangrado en el cerebro (con posible daño cerebral).

5. Pero ¿qué es la insulina?

En los párrafos anteriores hemos mencionado repetidamente a la insulina. Pues como vimos, la insulina es una hormona que produce el páncreas (Figs. 2 y 4) que contribuye a regular los niveles de glucosa en sangre facilitando su entrada en las células. La insulina actúa como una llave para permitir que la glucosa acceda a las células (Fig. 1), si la glucosa no puede entrar en las células, se acumula en la sangre (Antúnez, 2018b) y puede provocar las complicaciones mencionadas en la sección anterior (4.1; Fig. 5), llegando incluso a producir la muerte.

5.1 Insulina

La información para producir esta hormona de origen proteico (INS, de insulina), está localizada en el cromosoma 11 del humano (cr11p15,5 IDDM2; Fig. 6) y se produce únicamente en las

células beta del páncreas y (a menor escala) en el timo (Wiebe *et al.*, 2011). Inicialmente, se sintetiza como una proteína inmadura (preproinsulina) que debe ser modificada para tomar su forma funcional (insulina). A través de su proceso de síntesis en la célula (desde el retículo endoplásmico rugoso al exterior), sufre tres modificaciones importantes: 1) la eliminación del péptido señal de la preproinsulina que etiqueta a la proteína para ser excretada de la célula (Fig. 6-1, segmento azul); 2) la formación de tres enlaces de azufre (disulfuro) que le darán una estructura estable a la forma final de la molécula (Fig. 6-2); y finalmente 3), la eliminación del péptido C (Fig. 6-1 y 2, segmentos verdes) con lo que la insulina se vuelve completamente funcional, es empaquetada y vertida al exterior de las células (Fig. 6-3).

5.2 Insulinas terapéuticas

5.2.1 Insulinas animales

Después del descubrimiento de la insulina en páncreas de cerdos y vacas, se usaron extractos de este órgano con fines terapéuticos en humanos, ya que la insulina de estos animales difiere solo en unos cuantos aminoácidos de la insulina humana. Estos extractos, contenían moléculas de proinsulina, insulina y otras proteínas del tejido. En una segunda etapa terapéutica, se desarrollaron procesos de purificación para evitar reacciones alérgicas, obteniendo insulinas monopico, monocomponente y altamente purificadas (Russo *et al.*, 1991).

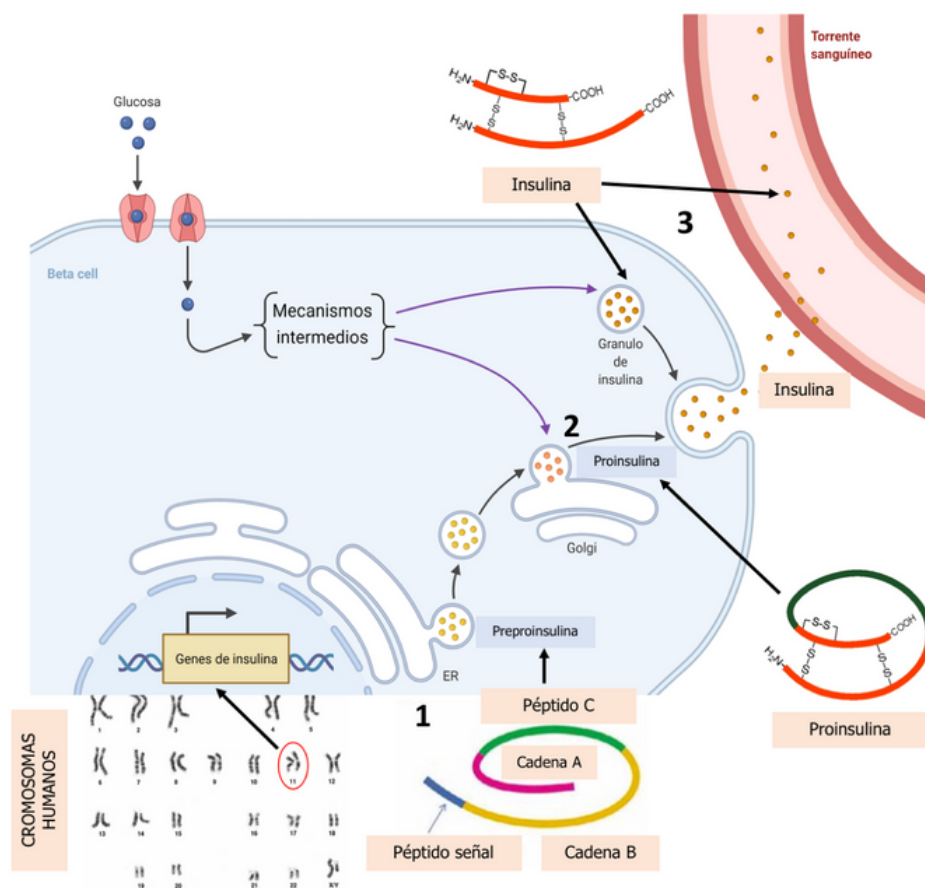


Figura 6. Esquema del mecanismo de síntesis y liberación de la insulina en la célula beta pancreática en respuesta a la glucosa. Etiquetas: circulado en rojo, cromosoma 11 humano; 1, preproinsulina; 2, Proinsulina; 3, insulina (creado a partir de Melio, 2021; NGRI, 2015; Canva).

5.2.2 Insulinas sintéticas

La insulina humana sintética se empezó a fabricar a finales de los años 70. Esta insulina se fabrica biotecnológicamente, a través de su síntesis en *Escherichia coli* mediante ingeniería genética en dos modalidades: 1) se producen por separado ambas cadenas para, posteriormente, asociarlas químicamente (Fig. 6-3); 2) producción de proinsulina, que se procesa hasta insulina madura mediante métodos enzimáticos (Fig. 6-1, 2, 3). Actualmente, la insulina humana recombinante tiene múltiples plataformas de expresión siendo las más destacadas la ya mencionada *E. coli*, y la levadura *Saccharomyces cerevisiae*, que es la levadura mayormente usada para la producción comercial de insulina, aunque algunas otras especies de levaduras son excelentes candidatos (Navas, 2019).

6. Tratamientos para la diabetes

6.1 La insulina como tratamiento

Las inyecciones de insulina pueden ayudar a tratar las DM1 y DM2. La insulina inyectada actúa como un sustituto o suplemento de la insulina que produce el cuerpo. Las personas con DM1 no pueden producir insulina, por lo que deben forzosamente inyectarse insulina para controlar sus niveles de glucosa en la sangre (Carretero, 2002; OMS, 2023).

Muchas personas con DM2 pueden controlar sus niveles de glucosa en la sangre haciendo cambios en su estilo de vida y tomando medicamentos. Sin embargo, si estos tratamientos no ayudan a controlar los niveles de glucosa, las personas enfermas también podrían necesitar insulina para controlar su

glucosa en sangre. Existen varios tipos de insulina, y su aplicación depende del tipo de diabetes y de las condiciones particulares de cada paciente. Debido a esto, existen varios tipos de insulinas:

Insulina de acción rápida: comienza a actuar 15 minutos después de la inyección; sus efectos pueden durar entre tres y cuatro horas. Se suele usar antes de una comida.

Insulina de acción corta: se inyecta antes de comer y comienza a actuar de 30 a 60 minutos después de su administración y su efecto dura entre 5-8 horas.

Insulina de acción intermedia: comienza a actuar de una a dos horas después de la inyección, y sus efectos pueden durar de 14 a 16 horas.

Insulinas de acción prolongada: empieza a funcionar hasta dos horas después de inyectarla, y su efecto puede durar 24 horas o más (Miranda, 2021).

6.2 Tratamientos para la DM2

El tratamiento inicial para la DM2 se basa en un control dietético, disminución de peso y la práctica de ejercicio físico, aunque a la larga esto no basta. Por lo tanto, el planteamiento para controlar a un paciente con DM2 generalmente es una estrategia escalonada, empezando por tratamiento farmacológico oral (normalmente metformina o sulfonilureas; Tabla 3) para los pacientes no obesos. Si no es suficiente la monoterapia oral, debe pasarse a combinaciones orales, y si estos agentes no se toleran, entonces se inicia el tratamiento parenteral con insulina (Carretero, 2002).

Tabla 3. Tratamientos para la diabetes (basado en Carretero, 2002; Clínica Mayo, 2024; OMS, 2023).

Principio activo	Nombre comercial	Tipo de diabetes	Modo de acción	Efectos secundarios	Comentarios
Meftormina	Fortamet, Glumetza	DM2	Disminuye la producción de glucosa en el hígado y mejora la sensibilidad del cuerpo a la insulina.	Náuseas, dolor abdominal, hinchazón abdominal, diarrea.	Se administra generalmente a pacientes obesos.
Glinidas	Repaglinida, Nateglinida	DM2	Estimulan al páncreas para que produzca más insulina.	Niveles bajos de glucosa en la sangre, aumento de peso.	La duración del efecto es breve.
Sulfonilureas	DiaBeta y Glynase	DM2	Ayudan al cuerpo a producir más insulina a través de la estimulación del páncreas.	Niveles bajos de glucosa en la sangre, aumento de peso.	
Antagonistas del receptor del glucagón tipo 1 (GLP-1)	Byetta, Bydureon Bcise, Saxenda, Victoza	DM2	Retardan la digestión y ayudan a disminuir los niveles de glucosa en la sangre.	Pancreatitis, náuseas, vómitos, diarrea.	
Inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4	Januvia, Onglyza	DM2	Disminuyen niveles de glucosa en la sangre.	Riesgo de pancreatitis y/o dolor articular.	De efecto moderado.
Inhibidores del transportador de sodio-glucosa 2	Invokana, Farxiga	DM2	Alteran las funciones renales de filtrado de la sangre al bloquear el retorno de la glucosa al torrente sanguíneo (pasa a la orina)	Candidiasis vaginal, infecciones en vías urinarias, presión arterial baja, colesterol alto; riesgo de gangrena, fracturas de huesos, amputación.	
Tiazolidinedionas	Actos	DM1	Aumentan la sensibilidad de los tejidos a la insulina	Riesgo de: insuficiencia cardíaca congestiva, cáncer de vejiga, riesgo de fracturas de huesos, aumento de peso.	
Insulina		DM1, DM2	Activa receptores que permiten la entrada de glucosa en las células	Depende del tipo de insulina	

Si el nivel objetivo de concentración de glucosa en sangre no se puede mantener con dieta y ejercicio, es muy probable que el médico tratante recete medicamentos que ayuden a reducir los niveles de glucosa, o puede sugerir un tratamiento con insulina. Entre los medicamentos orales para la DM2 se pueden mencionar: metformina, sulfonilureas, glinidas, tiazolidinedionas, inhibidores de la dipeptidil-peptidasa 4, etc. (Tabla 3).

7. Conclusiones

Como hemos visto, la diabetes (en todos sus tipos) principalmente la de tipo 2 (DM2) es una enfermedad de gran importancia no a sólo nivel global, sino a nivel nacional, siendo en ambos casos la segunda causa de muerte, excluyendo la pasada pandemia de COVID-19. Afortunadamente, los hábitos saludables como el ejercicio, el control de peso y respetar el tipo y cantidad de alimentos puede ayudar a controlar la diabetes tipo 2. Es muy importante controlar el nivel de glucosa en sangre (y más, si hay antecedentes familiares), además de tomar los medicamentos en tiempo y forma (recetados por un médico). Generalmente, además de los medicamentos para la diabetes, el médico receta otros medicamentos que incluyen aquellos para reducir la presión arterial y el colesterol, y aspirina (en dosis bajas) para ayudar a prevenir enfermedades cardíacas y de los vasos sanguíneos, que son los parte de los síntomas y complicaciones de la diabetes. Es muy importante hacer conciencia sobre la importancia de la prevención, ya que, aunque las diabetes en etapas tempranas son controlables, a la larga pueden evolucionar a síndrome metabólico, que es un conjunto de

alteraciones metabólicas constituido por la obesidad, la disminución de colesterol, la elevación triglicéridos, aumento de la presión arterial y la diabetes (Zimmet *et al.*, 2005). Se estima que los adultos mexicanos con síndrome metabólico son 36.5 millones, de estos 2 millones tienen un alto riesgo de desarrollar DM2 en los próximos 10 años y 2.5 millones enfermedades cardiovasculares severas (Rojas *et al.*, 2021), así que ¡a cuidarnos!

8. Referencias

- Antúñez Uribe, P.G. 2018. Deficiencia de acción de la insulina. OPS. Consultado 19/01/2024.
- Brutsaert, E.F. 2022a. Diabetes mellitus. MSD. Consultado 19/01/2024.
- Brutsaert, E.F. 2022b. Complicaciones de la diabetes mellitus. MSD. Consultado 29/01/2024.
- Brutsaert, E.F. 2022c. Estado hiperosmolar hiperglucémico (EHH) (Síndrome hiperosmolar no cetósico; coma hiperosmolar no cetósico). MSD. Consultado 23/01/2024.
- Cardiorenal. 2024. Tipos de diabetes. <https://www.cardiorenal.es/tipos-de-diabetes>. Consultado 19/01/2024.
- Carretero M. 2002. Tratamiento de la diabetes tipo 2. *Offarm*, 21(1):27-30. <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-tratamiento-diabetes-tipo-2-13025057>. Consultado 23/01/2024.
- Clinica Mayo. 2024. Diabetes tipo 2. Clinica Mayo. Consultado 30/01/2024.
- de Alvez De la Cruz. J.I. 2024. Páncreas Endócrino. Universidad de Montevideo. Depto. Fisiología. Consultado 23/01/2024.

- Flores, B. 1994. Producción de insulina humana por técnicas de ADN recombinante. Ciencias, 34:61-62. Consultado 30/01/2024.
- INEGI 2010-2024. Características de las defunciones. 2019, 2020, 2021, 2022, 2023. Consultado 26/01/2024.
- MedlinePlus. 2019. Diabetes. MedlinePlus, Bethesda (MD): Biblioteca Nacional de Medicina (EE. UU.) <https://medlineplus.gov/spanish/diabetes.html>. Consultado 19/01/2024.
- Melio. 2021. Resistencia a la insulina ¿Qué es y como revertirla? [en línea]
- Miranda S. 2021. Insulina: Qué es, cómo funciona y más detalles. Healthline. Consultado 19/01/2024.
- Navas González San Milan A. 2019. Biotecnología en el día a día: Producción de insulina, Fundacion Antama.
- NHGRI. 2015. Human karyotype. Wikimedia Commons.
- NIH. 2018. La resistencia a la insulina y la prediabetes. NIH, NIDDK. Consultado 12/01/2024.
- OMS (Organización Mundial de la Salud, WHO). 2023. Diabetes. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>. Consultado 12/01/2024.
- OPS (Organización Panamericana de la Salud, PAHO). 2024. Diabetes: Perfiles, carga de enfermedad 2023. Consultado 23/01/2024. 12/01/2024.
- Rojas-Martínez R., et al. 2021. Tendencia en la prevalencia de síndrome metabólico y sus componentes en adultos mexicanos, 2006-2018. Salud pública Méx, 63(6):713-724. <https://doi.org/10.21149/12835>.
- Russo E.M.K., Wajchenberg, B. L.; Romaldini J.H.; Liberman B.; Gross J.L.; Reis L.C. 1991. Estudo multicêntrico comparativo da insulina bovina com formas mais purificadas de insulina suína e humana no tratamento de diabéticos do tipo I. AMB rev. Assoc. Med. Bras, 37(2): 73-78. Consultado 30/01/2024.
- TeenHealt, 2024. Células beta. <https://kidshealth.org/es/teens/beta-cells.html>. Consultado 23/01/2024.
- Velázquez Gullón, J.M. 2022. Diabetes Mellitus: tipos, causas y complicaciones. Podologia Avanzada. Consultado 23/01/2024.
- Wiebe J.C., Wägner A.M., Novoa Mogollón F.J. 2011. Genética de la diabetes mellitus. Nefrogenética, 2(1):119. doi: [10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.p re2011.Mar.10918](https://doi.org/10.3265/NefrologiaSuplementoExtraordinario.p re2011.Mar.10918)
- Zimmet P., George K., Alberti M.M. Serrano Ríos M. 2005. Revista Española de Cardiología, 58(12): 1371-1376. doi: [https://doi.org/10.1016/S0300-8932\(05\)74065-3](https://doi.org/10.1016/S0300-8932(05)74065-3)



Autor: Investigador Titular C y profesor en el CIBNOR, SNI II. Responsable del Laboratorio de Genética Molecular, adscrita a la Coordinación de Ecología Pesquera, Línea estratégica Variabilidad y Vulnerabilidad de Ecosistemas Marinos. CIB, Rg, SC, GSch, ID.

Cita: Hernandez Saavedra, N. Y. (2024). ¿Qué sabemos de la diabetes?. Biotecnológica magazine, 2(1), 7-18.

<https://doi.org/10.5281/zenodo.10811049>

El ecosistema marino: fuente inagotable de drogas benéficas.

Caso estudio Trabectedina.

Dra. Norma Yolanda Hernández Saavedra
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.
nhernan04@cibnor.mx

Tema: en este artículo se presenta la importancia del medio marino como hogar de una inagotable diversidad de organismos marinos no convencionales o típicamente no comercializables, que son fuente de una gran diversidad de moléculas y compuestos de gran potencial e importancia en biomedicina y biotecnología. Se hace particular énfasis en una molécula obtenida de tunicados que actualmente se usa como un potente antiproliferativo en cánceres de tejidos blandos.

1. La diversidad marina: un gran potencial inexplorado

La diversidad química y biológica del medio marino son un gran recurso para el descubrimiento de nuevos fármacos contra el cáncer. Los avances tecnológicos y metodológicos para conocer la estructura, sintetizar moléculas y llevar a cabo ensayos biológicos de estos compuestos, han permitido el aislamiento y la evaluación clínica de nuevos agentes anticancerígenos, potenciales, derivados del ambiente marino. Las esponjas marinas, las algas, los microbios, los tunicados y otras especies del medio marino son fuentes importantes para el aislamiento de estos compuestos que presentan actividad biológica. En 2010-2020 se produjo un aumento drástico en el número de compuestos preclínicos (Tabla 1) anticancerígenos de diversas especies marinas que han entrado en ensayos clínicos en humanos (Kim y Kalimuthu, 2015). Como se muestra en la tabla 1, para que un medicamento esté disponible para su consumo, las nuevas moléculas deben evaluarse (proceso que lleva en promedio entre 10-15 años) para determinar su eficiencia, tiempo de eliminación, toxicología y si hay interacción con otros medicamentos, entre muchas otras.

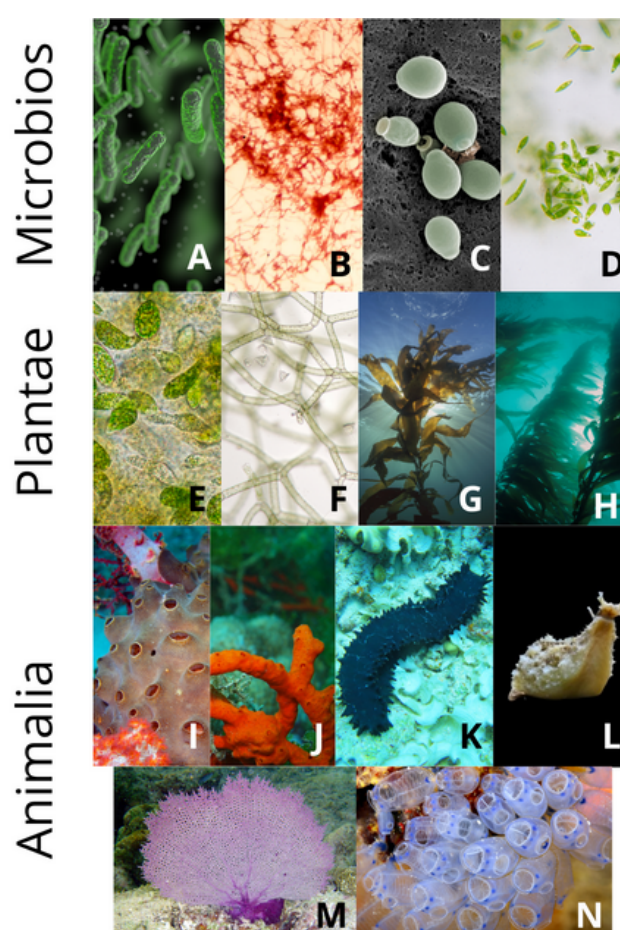


Figura 1. Grupos de organismos marinos de los que frecuentemente se aíslan nuevos agentes clínicos y preclínicos contra el cáncer. A, bacterias; B, actinobacterias; C, levaduras; D-F, microalgas; G-H, macroalgas; I-J, esponjas; K, pepino de mar; L, babosa o liebre de mar; M, coral; N, tunicados (basado en Kim y Kalimuthu, 2015; Canva).

Tabla 1. Fases de desarrollo de un nuevo fármaco (basado en Ritter et al., 2022 y Connect, 2000).

Descubrimiento del fármaco	Desarrollo preclínico	Desarrollo clínico			Aprobación de autoridades sanitarias	Fase IV
						
Selección de la actividad biológica, Búsqueda de la molécula inicial, Optimización, Evaluación de características farmacológicas	Farmacocinética, Toxicología a corto plazo, Formulación Síntesis a gran escala	Fase I Farmacocinética, Tolerabilidad, Efectos secundarios en voluntarios sanos	Fase II Ensayos a pequeña escala en pacientes para valorar eficacia y dosis. Estudios toxicológicos a largo plazo	Fase III Ensayos clínicos controlados a gran escala	Se remiten los datos completos y son valorados por las autoridades sanitarias	Vigilancia tras la comercialización
2 – 5 años	1 - 5 años	5 – 7 años			1 – 2 años	
100 proyectos	20 compuestos	10	5	2	1, 2	1
Fármacos candidatos		Compuestos en desarrollo			Registro sanitario	
					Fármaco aprobado para comercialización	

Aunque los compuestos marinos están poco representados en la farmacopea (libro en el que se describen las sustancias químicas, los fármacos y otras sustancias, y la forma en la que se usan como medicamentos), es un hecho que el medio marino es una fuente potencial, inestimable, de nuevos compuestos. Si consideramos que más del 70% de la superficie del planeta está cubierta por océanos es lógico suponer que existe una interesante cartera de nuevos agentes clínicos y preclínicos contra el cáncer. En la tabla 2, se muestran los grupos de organismos marinos en los que más frecuentemente se han encontrado este tipo de moléculas (Fig. 1). Las adaptaciones químicas de los organismos marinos generalmente toman la forma de metabolitos secundarios (Fig 2) e involucran clases químicas tan conocidas como terpenoides, alcaloides, policétidos, péptidos, derivados del ácido shikímico, azúcares, esteroides y muchos otros metabolitos de biogénesis mixtos (Simmons *et al.*, 2005).

Se han reportado una serie de compuestos de origen marino que actúan sobre las seis características más comunes presentes en

células cancerosas: autosuficiencia en las señales de crecimiento, insensibilidad a las señales anti-crecimiento, evasión de la apoptosis (o muerte celular programada), replicación ilimitada, angiogénesis e invasión tisular sostenida y metástasis (Schumacher *et al.*, 2011; Kim y Kalimuthu, 2015).



Figura 2. Definición y características de metabolismo y metabolitos.

1.1 Microbios (reinos monera, fungi y plantae)

Los microbios, como parte del fitoplancton marino unicelular, constituyen el 90% de la biomasa total del océano (Fig. 1A-D). Los microbios marinos son organismos diminutos que viven en ambientes marinos y sólo pueden verse bajo un microscopio. Incluyen formas de vida celular como bacterias (Fig. 1A-B), hongos (Fig. 1C) y plancton (Fig. 1D) junto con los virus que se aprovechan de las otras formas de vida celular. Hay más de mil millones de microorganismos viviendo en cada litro de agua de mar, y ahora se sabe que los microbios dominan la abundancia, diversidad y actividad metabólica del océano. Los compuestos microbianos marinos son una fuente importante para el desarrollo de fármacos: las bacterias marinas son una de las fuentes importantes de muchos compuestos bioactivos, antibióticos y productos farmacéuticos. Los meroterpenoides son metabolitos secundarios en los que los residuos terpenoides están unidos a moléculas de diferentes vías biosintéticas. Los meroterpenoides que contienen quinonas; las naftoquinonas preniladas y los análogos reducidos de hidroquinona se encuentran en microorganismos marinos, especialmente hongos y actinomicetos (Fig. 1C y B, respectivamente). Los meroterpenoides con actividad anticancerígena, producidos por todo tipo de microorganismos de origen marino. Los hongos marinos también se consideran una fuente potencial de compuestos bioactivos. Las poliketido sintasas son una clase de enzimas que participan en la biosíntesis de metabolitos secundarios, que son de uso potencial para la investigación contra el cáncer (Tabla 2).

1.2 Reino plantae

1.2.1 Algas

Las algas son organismos relativamente indiferenciados que no tienen raíces, hojas, flores o semillas verdaderas. Su tamaño varía desde pequeñas formas microscópicas unicelulares de 3 a 10 μm (micras) hasta grandes formas macroscópicas multicelulares de hasta 70 m de largo y que crecen hasta 50 cm por día (Fig. 1D-H). La mayoría de las algas son organismos fotosintéticos que tienen clorofila y son muy importantes desde el punto de vista ecológico y comercial en muchas regiones del mundo, especialmente en países asiáticos como China, Japón y Corea. En algas marinas, se han estudiado ampliamente los carotenoides, y se ha visto que su consumo dietético se correlaciona con la prevención del cáncer. Además, en animales de laboratorio se ha observado un efecto de mejora al administrar dimetilsulfonioacetato (o DMSP, derivado de algas marinas verdes), demostrándose que el estrés y el envejecimiento están estrechamente relacionados con el cáncer, el cáncer de células sólidas y libres y con la degeneración neuronal causada por el cáncer cerebral.

1.3 Reino animalia

1.3.1 Babosas o liebres de mar-cianobacterias

Las dolastatinas fueron reportadas originalmente *Dolabella auricularia* (babosa de mar liebre marina; Fig. 1L), pero posteriormente se encontraron estas moléculas y otras relacionadas en cianobacterias marinas filamentosas (Fig. 1F), que son la dieta natural de las liebres de mar; las dolastatinas son las moléculas más activas en la inhibición crecimiento en células cancerosas.

Tabla 2. Grupos de organismos marinos con potencial farmabiotechnológico (basado en Kim y Kalimuthu, 2015).

	Hábitat	Importancia	Moléculas de interés	Usos
Eponjas	Mares polares hasta aguas templadas y tropicales marinas en todas las profundidades.	Importancia ecológica y evolutiva por las asociaciones esponja-microbio y a la gran diversidad de sus componentes químicos, y metabolitos primarios y secundarios.	Nucleósidos, terpenos bioactivos, esteroides, péptidos cíclicos, alcaloides, ácidos grasos, peróxidos y derivados de aminoácidos (halogenados). Discodermolida, hemiassterlinas A y B, halicondrina B modificada, KRN-70000, alipkinidina, fuscifisinas, isohomohalicondrina B, halicondrina B, laulimalida/fijianolida, 5-metoxianfimedina y variolina.	Enfermedades virales, malaria, inflamación, enfermedades inmunosupresoras y diversas neoplasias malignas, antiangiogénico.
Algas	Agua dulce, marino y/o terrestre.	Las macroalgas marinas se consideran las fuentes más ricas y prometedoras de bioactivos. Son muy relevantes desde el punto de vista ecológico, y comercial para muchas regiones del mundo (especialmente en Asia), se usan como alimento, para aplicaciones industriales y como fertilizante.	Carotenoides, terpenoides, xantofilas, clorofila, vitaminas, ácidos grasos, aminoácidos, acetogeninas, antioxidantes (polifenoles, alcaloides, compuestos halogenados) y polisacáridos (agar, carragenina, proteoglicanos, alginato, laminaran, sulfato de ramnan, galactosil glicerol y fucoidan).	Estos compuestos probablemente tienen diversas funciones simultáneas en las algas marinas y pueden tener varias funciones, incluido el efecto anticancerígeno.
Microbios	Agua dulce, marino y/o terrestre.	Fitoplancton marino unicelular (bacterias, hongos, plancton y virus) constituye alrededor del 90 % de la biomasa total en el océano. Los microbios marinos son un grupo químicamente muy diverso, por lo que representan una fuente inagotable de nuevos fármacos.	Antibióticos, meroterpenoides, quinonas, policétidos glicosilados, toluquinol, arisostatinas, dicetopiperazinas.	Las policétido sintetas participan en la biosíntesis de metabolitos secundarios. Efecto citotóxico sobre las células cancerosas, activación de caspasas e inductores de apoptosis; antibacterianos, antiplasmodicos, antiinflamatorio, antivirales y anticancerígenos.
Tunicados	Marino	Organismo modelo primitivo para estudiar inmunodefensa bajo la hipótesis de que el sistema inmune innato es un componente funcional importante que explica parcialmente la falta de tumores metastásicos en invertebrados	Didemnina B, aplidina y ecteinascidina 743	Antitumoral

1.3.2 Esponjas

Los científicos han descubierto más de 5.000 especies y se estima que existen más de 8.000 esponjas marinas en la Tierra (Fig. 1 I, J). Estas últimas se sitúan a la cabeza en cuanto a descubrimiento de compuestos bioactivos con potenciales aplicaciones farmacéuticas. La diversidad en las estructuras químicas de los metabolitos derivados de las esponjas está relacionada con un patrón de actividades igualmente diverso. La diversidad química de los productos naturales de las esponjas es notable (Tabla 2). En el campo de los productos naturales, la química y la investigación sugieren que las esponjas tienen el potencial de proporcionar medicamentos futuros contra algunas enfermedades importantes, como enfermedades virales, malaria, inflamaciones, enfermedades inmunosupresoras y diversas neoplasias malignas.

1.3.3. Pepino de mar

Los glucósidos triterpénicos de los pepinos de mar (Fig. 1K) han demostrado tener un amplio espectro de efectos biológicos: antifúngico, antitumoral, hemolíticos, actividad citostática, proapoptótica e inmunomoduladora. Los Frondósido A y Cucumariosidos han demostrado tener efectos preventivos del cáncer.

1.3.4 Corales

En el ambiente marino, se reconocen a los corales (Fig. 1M) como la fuente más importante de cembranoides, que son diterpenoides que han mostrado como es la propiedad más notable. La citotoxicidad.

1.3.4 Tunicados

Los tunicados también se conocen como urocordados (Fig. 1N). Se ha demostrado que los tunicados son considerados como un organismo modelo primitivo ideal para el estudio del sistema de defensa inmune, ya que se ha planteado la hipótesis de que el sistema inmunológico innato es un componente funcional importante que puede explicar parcialmente la falta de tumores metastásicos en los invertebrados.

1.4 Miscelánea

1.4.1 Bacterias/cianobacterias-esponjas

Como en el caso de las dolastatinas, los metoterpenos se han encontrado en un gran número de bacterias y cianobacterias asociados con esponjas marinas que son fuente de antibióticos y otros compuestos bioactivos, por lo que estas capacidades de las esponjas se han asociado con sus microorganismos simbióticos. Los meroterpenos tienen varios efectos biológicos entre los que se incluye la actividad anticancerígena. Las principales fuentes de estos compuestos son las algas pardas, los microorganismos, los corales blandos y los invertebrados marinos como las esponjas y las ascidias.

1.4.4 Actinomicetos-esponjas

El IB-96212 es un compuesto es producido por el actinomiceto (bacteria) *Micromonospora sp.* y el L-25-ES25-008 fue aislado de una esponja; ambos compuestos tienen la misma naturaleza química y han mostrado actividad antitóxica contra leucemia P-388 (en ratón) y células de -

pulmón A-549, líneas celulares de adenocarcinoma de colon HT-29 y melanoma MEL-28 (humanas).

En el campo de la investigación del cáncer, estudios recientes han revelado compuestos prometedores, aislados de fuentes naturales, con actividad anticancerígena probada. La trabectedina (Yondelis®; PharmaMar), la citarabina (Cytosar-U®, Bedford, Enzon) y el mesilato de eribulina (Halaven®; Eisai Inc.) son los tres primeros fármacos anticancerígenos marinos descritos (Tabla 3). Además de PharmaMar, otras compañías farmacéuticas, como Bedford, Enzon, Eisai Inc., Novartis, Aventis, Eli Lilly, Abbott Inflazyme, Pfizer y Taiho Pharmaceuticals Co., tienen compuestos terapéuticos de origen marino en pleno desarrollo (Schumacher *et al.*, 2011).

2. Importancia del cáncer

Como sabemos, el cáncer es una enfermedad humana, que aumenta con los cambios en el estilo de vida, la nutrición y el calentamiento global. Un informe publicado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) mostró que el cáncer es la principal causa de muerte en todo el mundo: en 2020 se atribuyeron a esta enfermedad casi 10 millones de defunciones (OMS, 2022; Tabla 4), y cada año, cerca de 400 000 niños contraen un cáncer. Aunque los tipos de cáncer más frecuentes varían en función del país, el de cuello uterino es el más habitual en 23 países. En México (Tabla 4), entre 2010 y 2018 las defunciones relacionadas con el cáncer, o tumores malignos, han pasado de 70,240 a 85,754 (en AMLCC, 2023).

Tabla 3. Compuestos anticancerígenos obtenidos de organismos marinos, disponibles para terapia (Fase IV) (basado en Kim y Kalimuthu, 2015 y Fernández-Pérez *et al.*, 2015).

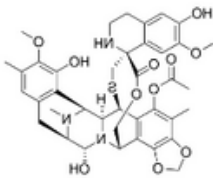
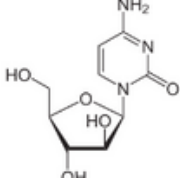
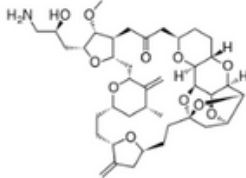
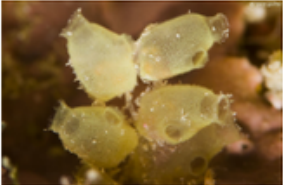
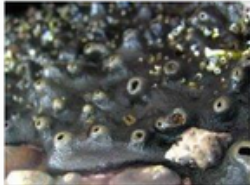
	Nombre		
	<u>Trabectedina¹</u>	<u>Citarabina²</u>	<u>Mesilato de eribulina³</u>
Principio activo			
Efecto en las células	Provoca deformación del ADN por lo que altera el ciclo celular; lleva a la muerte celular	Bloquea la replicación celular (inhibe la acción de la ADN polimerasa)	Bloquea la división celular al inhibir la fase de crecimiento de los microtúbulos; <u>secuestra la tubulina</u>
Uso terapéutico	Sarcoma de tejidos blandos	Leucemia mieloide aguda y linfomas	Cáncer de mama localmente avanzado o con metástasis
Nombre comercial	Yondelis®	Cytosar-U®	Halaven®
Origen	Ascidia <i>Ecteinascidia turbinata</i>	Esponja marina <u><i>Cryptotheca cripta</i></u>	Esponja marina <i>Halichondria okadai</i>
Imagen	 4	 5	 6

Tabla 4. Tipos cáncer más comunes en 2020 de acuerdo con la OMS1 (OMS, 2022) y al INEGI2 (AMLCC, 2023).

En el mundo 1				En Mexico 2		
Tipo de cancer	Incidencia de casos (millones)	Tipo de cancer	Mortalidad (miles de muertes)	Tipo de cancer	Incidencia (casos)	Mortalidad (miles de defunciones)
De mama	2,26	De pulmón	1,800	De mama	27,500	7
De pulmón	2,21	Colorrectal	916	De próstata	25,000	6.9
Colorrectal	1,93	Hepático	830	De colon	15,000	7
De próstata	1,41	Hástrico	769	De tiroides	12,000	0.9
De piel (distinto del melanoma)	1,20	De mama	685	Cervicouterino	7,870	4
Gástrico	1,09	NA	NA	De pulmón	7,810	6.7

2.1 ¿Qué es el cáncer?

El cáncer se origina cuando las células comienzan a crecer, a dividirse, sin control. Casi cualquier célula del cuerpo puede convertirse en cáncer y propagarse a otras áreas. Existen muchos tipos de tumores de los tejidos blandos, pero no todos son cancerosos. En los tejidos blandos se descubren muchos tumores benignos (Fig. 3).

Cuando la palabra sarcoma es parte del nombre de una enfermedad, significa que se trata de un tumor maligno (canceroso). Los sarcomas de tejidos óseos y blandos son los principales tipos de sarcoma. Los sarcomas de tejidos blandos se pueden originar en los tejidos: adiposos, musculosos, nerviosos y fibrosos, así como en los vasos sanguíneos o los tejidos profundos de la piel, y presentan altas tasas de mortalidad (CuidatePlus, 2021; Fig. 4).

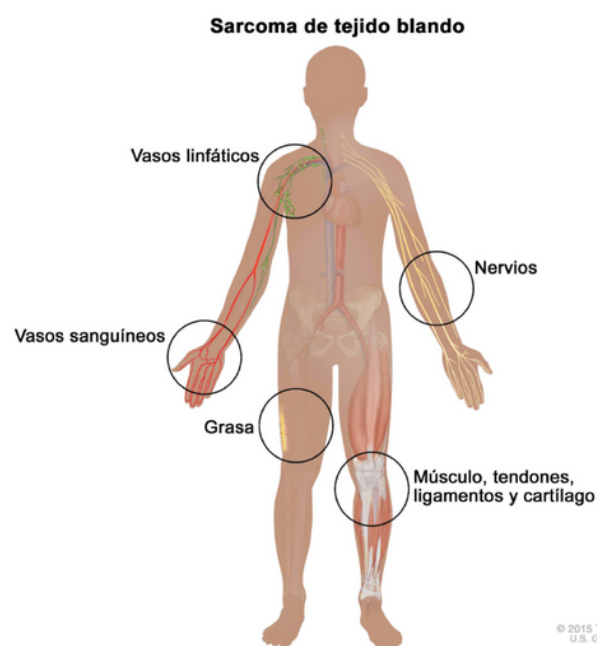


Figura 3. El sarcoma de tejido blando (STS) se forma en los tejidos blandos del cuerpo, incluso en el músculo, en los tendones, el tejido adiposo, vasos sanguíneos, vasos linfáticos, nervios y en tejidos que rodean las articulaciones (tomado de INC, 2015).

3. Un tratamiento alternativo para sarcomas en tejidos blandos de origen marino: la trabectedina.

Los sarcomas de tejidos blandos (soft tissue sarcomas o STS por sus siglas en inglés) son un grupo de cánceres con alta tasa de mortalidad (malignos). El pronóstico para estos pacientes ha sido malo, con solo unos cuantos medicamentos que han mostrado actividad antiproliferativa medible. En el año 2001, PharmaMar desarrolló la trabectedina (Yondelis®), también conocida como ecteinascidina-743 (ET-743). Esta molécula, es una nueva droga con una significativa actividad antiproliferativa en los sarcomas, particularmente en liposarcomas y leiomiomas, y es usado con éxito como agente único o en combinación con otros fármacos. Los estudios de fase I y II de trabectedina han demostrado un beneficio medible desde 2010, se completaron un buen número de ensayos de fase III con los que se ha reunido suficiente información para estudiar adecuadamente su uso como agente único o en terapia combinada, aunque los resultados no son públicos. Desde entonces, la trabectedina está aprobada para el tratamiento de sarcomas por la EMEA (Europa, Oriente Medio y África), y solo desde el 2015 por la FDA (Food and Drug Administration de los Estados Unidos de Norteamérica) (INC, 2015).

La trabectedina fue aprobada para el tratamiento del sarcoma de tejidos blandos (Fig. 4) y para el tratamiento del cáncer de ovario recurrente sensible al platino (Martínez-Hernández *et al.*, 2012). La Ecteinascidina-743

es un alcaloide de tetrahidroisoquinolona, originalmente extraído del tunicado *Ecteinascidia turbinata* (Fig. 5). Sin embargo, y con el uso de herramientas biotecnológicas, hoy en día este fármaco se produce mediante hemisíntesis a partir de cianosafracina B, un producto de fermentación de la bacteria *Pseudomonas fluorescens* (Cuevas *et al.*, 2000), ello debido al problema de suministro (*E. turbinata* es una especie muy pequeña y su extracción para producción podría poner en peligro de extinción a la especie) además de los altos costos asociados a su síntesis química de novo (Chen *et al.*, 2006).



Figura 4. *Ecteinascidia turbinata* o Tunicado de manglar. Es un pequeño animal de 1 a 2.5 cm que se distribuye en hábitat de manglar desde los cero a los 12 m de profundidad. Su cuerpo está protegido por una estructura transparente (A), parecida a una túnica (de ahí el nombre) que puede encontrarse formando colonias (B) (tomados de El Siglo de Torreón, 2007 y Charpin, 2024, respectivamente).

3.1 Modo de acción

La trabectedina interactúa con la hélice menor del DNA, formando uniones covalentes en la posición N2 de la guanina, doblando la molécula del DNA hacia su hélice mayor (D'Incalci *et al.*, 2015; Fig. 5). Su efecto tóxico en las células está determinada, principalmente, por la acción sinérgica de dos mecanismos de reparación del

DNA: 1) la reparación eficiente de la escisión de nucleótidos (NER, por sus siglas en inglés) y 2) una deficiencia homóloga en maquinaria de reparación de recombinación (HRR, por sus siglas en inglés). De tal manera, que la trabectedina tiene una actividad disminuida (de dos a ocho veces) en las líneas celulares con deficiencia en NER, mientras que las células deficientes en HRR son extremadamente sensibles a esta droga, la cual ocasiona rupturas de doble cadena al DNA. Se han obtenido datos preliminares que indican que la habilidad de la trabectedina, en la modulación de ciertos factores de la inflamación también tiene un rol terapéutico en el tratamiento del cáncer de ovario.

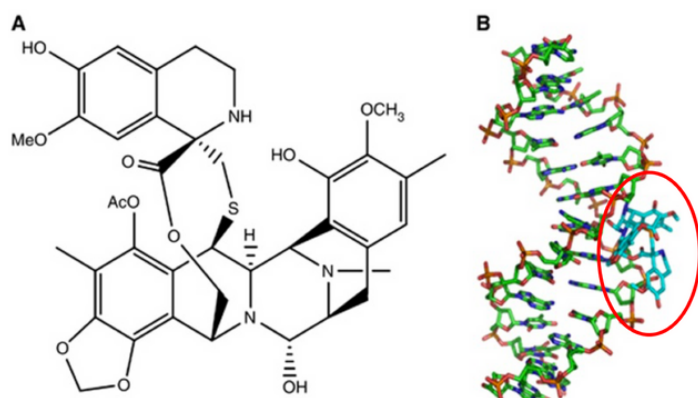


Figura 5. Modo de acción de la trabectedina o ecteinascidina-743. A, representación estructural de la trabectedina y B, representación molecular de la interacción de la trabectedina con la doble hélice de ADN (tomado de D'Incalci et al., 2014).

4. Conclusión

Los organismos marinos son una fuente inagotable de metabolitos secundarios de enorme diversidad química, debido a que sus estructuras químicas son muy diferentes a las que se encuentran en el medio terrestre ya que

forman parte de los cambios evolutivos que les permiten desarrollarse de manera óptima en el medio marino. Por tanto, la búsqueda y estudios sistemáticos de organismos marinos siguen siendo una estrategia muy prometedora para encontrar estructuras químicas novedosas muy diferentes a las encontradas en productos naturales terrestres. Por este motivo, en países como España, Australia, Corea, Japón y China, la investigación sistemática sobre especies marinas y el interés por el papel biológico y ecológico de sus metabolitos secundarios han llevado al descubrimiento de novedosas moléculas con actividades biológicas muy prometedoras.

En México son muy pocas las especies marinas que han sido estudiadas desde el punto de vista químico, por lo que con nuestros 11,000 kilómetros de costa y 2.9 millones de kilómetros cuadrados de superficie marina patrimonial contamos con una fuente potencial inmensa de nuevos compuestos bioactivos, que hoy en día ha sido muy poco explorada y explotada. Por tanto, la búsqueda y estudios sistemáticos de organismos marinos siguen siendo una estrategia muy prometedora para encontrar estructuras químicas novedosas, diferentes a las encontradas en productos naturales terrestres, siempre, vigilando la conservación de los ecosistemas y la sostenibilidad de los procesos.

5. Referencias

Asociación Mexicana de Lucha Contra el Cáncer, A.C. (AMLCC). 2023. El cáncer en México y el Mundo. <https://www.amlcc.org/el-cancer-en-mexico-y-el-mundo/>. Consultado 09/12/2023.

- Charpin, F. 2024. Mangrove Tunicate, *Ecteinascidia turbinata*. South Florida Reefs. <https://reefguide.org/keys/pixhtml/mangrovetunicate2.html>. Consultado 09/12/2023.
- Chen J., Chen X., Bois-Choussy M., Zhu J. 2006. Total synthesis of ecteinascidin 743. *J Am Chem Soc.* 128(1):87-9. doi: [10.1021/ja0571794](https://doi.org/10.1021/ja0571794).
- Connect. 2020. Fases de desarrollo de un nuevo fármaco. Elsevier. <https://www.elsevier.com/es-es/connect/edu-fases-de-desarrollo-de-un-nuevo-farmaco>. Consultado 18/12/2023.
- Cuevas C., Pérez M., Martín M.J., Chicharro J.L., Fernández-Rivas C., Flores M., Francesch A., Gallego P., Zarzuelo M., de la Calle F., García J., Polanco C., Rodríguez I., Manzanares I. 2000. Synthesis of Ecteinascidin ET-743 and Phthalascidin Pt-650 from Cyanosafracin B. *Organic Letters*, 2(16):2545-2548. doi: [10.1021/ol0062502](https://doi.org/10.1021/ol0062502).
- Cuídate Plus. 2021. Cáncer y tumores: diccionario de enfermedades. <https://cuidateplus.marca.com/enfermedades/cancer/2009/03/30/cancer-tumores-2843.html>. Consultado 09/12/2023.
- D'Incalci M., Badri N., Galmarini C.M., Allavena P. 2014. Trabectedin, a drug acting on both cancer cells and the tumour microenvironment. *Br J Cancer.* 12;111(4):646-50. doi: [10.1038/bjc.2014.149](https://doi.org/10.1038/bjc.2014.149).
- El Siglo de Torreon. 2007. Animal marino ayudaría en la lucha contra el cáncer. <https://www.elsiglodetorreon.com.mx/noticia/2007/animal-marino-ayudaria-en-la-lucha-contra-el-cancer.html>. Consultado 18/12/2023.
- Fernández-Pérez M., Hernández-Balmaseda I., Regueira-Betancourt S. 2015. Bioactivos marinos en el tratamiento del cáncer. *Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta [Internet]*. 2015; 40 (7). <https://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/46>. Consultado 18/12/2023.
- Instituto Nacional del Cáncer (INC). 2015. FDA aprueba la trabectedina para tratar dos tipos de sarcoma de tejido blando. <https://www.cancer.gov/espanol/noticias/temas-y-relatos-blog/2015/fda-trabectedina-sarcoma>.
- Kim S.K., Kalimuthu, S. 2015. Introduction to Anticancer Drugs from Marine Origin. En: *Handbook of Anticancer Drugs from Marine Origin* (Kim, S.K. Ed.). p1-15. Springer International Publishing Switzerland. <https://link.springer.com/book/10.1007/978-3-319-07145-9>. Consultado 09/12/2023.
- Martínez-Hernández L., Martínez-Prieto M., Galván-Salazar G. 2012. Cáncer de ovario recurrente, Importancia del intervalo libre de platinos. *GAMO*, 11(2):97-103. <https://www.elsevier.es/es-revista-gaceta-mexicana-oncologia-305-pdf-X1665920112306580>. Consultado 09/01/2024.

Organización Mundial de la Salud (OMS). 2022. Cáncer. <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>. Consultado 09/12/2023.

Ritter J.M., Flower R.J., Henderson G, Kong Loke Y., MacEwan D., Rang H.P. 2022. Rang y Dale: Farmacología. Elsevier. <https://tienda.elsevierhealth.com/rang-y-dale-farmacologia-9788491136446.html>. Consultado 09/12/2023.

Schumacher M., Kelkel M., Dicato M., Diederich M. 2011. Gold from the sea: compounds as inhibitors of the hallmarks of cancer. *Biotechnol Adv*, 29(5):531–547. <https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2011.02.002>.

Simmons T.L., Andrianasolo E., McPhail K., Flatt P., Gerwick W.H. 2005. Marine natural products as anticancer drugs. *Mol Cancer Ther*, 4(2):333–342. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15713904/>. Consultado 09/01/2024.

5.1 Notas figuras y tablas

Tabla 1. (1) El Hospital. 2020. Fases de investigación clínica para desarrollo de vacunas. <https://www.elhospital.com/es/noticias/fases-de-investigacion-clinica-para-desarrollo-de-vacunas>; (2) Rodríguez A. 2021. COFEPRIS aceptará pruebas de medicamentos genéricos extranjeros realizadas en países de origen. *El Financiero*.

Cita:

Hernández-Saavedra, N. Y. (2024). El ecosistema marino: fuente inagotable de drogas benéficas. Caso estudio Trabectedina. *Biotechnológica Magazine*, 2(1), 19–29. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10811080>

<https://www.elfinanciero.com.mx/empresas/2021/05/03/cofepris-aceptara-pruebas-de-medicamentos-genericos-extranjeros-realizadas-en-paises-de-origen/>;

3 FARMACAPSULAS. 2017. Estudios in vitro e in vivo: el riesgo que debemos tomar. <https://www.farmacapsulas.com/in-vitro-in-vivo-riesgo-necesario/>; 4 Homo Medicus. 2023. Del descubrimiento de fármacos al diseño de fármacos. <https://homomedicus.com/del-descubrimiento-de-farmacos-al-diseno-de-farmacos/>

Tabla 2.

- 1 <https://es.wikipedia.org/wiki/Trabectedina>,
2. <https://es.wikipedia.org/wiki/Citarabina>,
- 3 <https://es.wikipedia.org/wiki/Eribulina>,
4. <https://colombia.inaturalist.org/taxa/1283982-Cryptothecia-scripta>,
5. <https://www.bbc.com/news/10262403>,
6. https://www.cibsub.cat/bioespecie_es-ecteinascidia_turbinata-48337.



Autor: Investigador Titular C y profesor en el CIBNOR, SNI II. Responsable del Laboratorio de Genética Molecular, adscrita a la Coordinación de Ecología Pesquera, Línea estratégica Variabilidad y Vulnerabilidad de Ecosistemas Marinos. CIB, Rg, SC, GSch, ID.

Desde la agricultura hasta probióticos: aplicaciones Biotecnológicas de *Bacillus* spp.

Flor Ávila Rebolledo(1), Yanet Romero Ramírez(2), José Luis Juárez Morales(3*)

1) Maestría en Recursos Naturales y Ecología, Universidad Autónoma de Guerrero

Av. Gran Vía Tropical No. 20 Fracc. Las Playas Acapulco, Gro. 39390, México.

2) Laboratorio de Microbiología Molecular y Biotecnología Ambiental, Facultad de Ciencias Químico Biológicas, Universidad Autónoma de Guerrero

Av. Lázaro Cárdenas s/n, Ciudad Universitaria Sur. Chilpancingo, Gro. 39070, México.

3) IxM- CONAHCyT, Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste S.C., Km. 1 Carretera a San Juan de La Costa "EL COMITAN" La Paz, BCS 23205, México.

Tema: El género *Bacillus* está representado por bacterias sumamente versátiles que pueden crecer en diferentes ambientes y condiciones extremas. Estas bacterias tienen la capacidad de producir una gran variedad de metabolitos no tóxicos ni dañinos al medio ambiente. Sus efectos beneficiosos se reflejan en diferentes áreas, como en la producción de probióticos para alimentos, como promotores del crecimiento vegetal en la agricultura, y como biofungicidas en la industria, donde también destacan por la producción de enzimas, entre otros usos. A continuación, presentamos una descripción general del uso de este género en diferentes campos y la aplicación de sus diferentes especies.

Agricultura, fertilizantes, agroquímicos y BPCV.

Las actividades agrícolas tienen como objetivo suministrar los alimentos necesarios a la población y proveer ingresos al agricultor. Para lograrlo se requiere aumentar y mejorar la producción de los cultivos, que hasta el momento se ha logrado con el empleo de fertilizantes químicos, ya que con ellos los rendimientos en los cultivos se llegan a duplicar o triplicar. Esta eficiencia ha incrementado su uso, sin embargo, su empleo desmedido y la falta de regulación han puesto en riesgo la inocuidad del agua, suelo y aire por el exceso de minerales introducidos y pérdida de nutrientes en el ambiente (FAO, 2014) así como la acumulación de residuos orgánicos en cuerpos de agua (eutrofización).

Aunado al uso de fertilizantes químicos, el empleo de plaguicidas (ej. herbicidas, insecticidas, acaricidas, etc.) con la finalidad de eliminar insectos, plantas, hongos y otros organismos no deseados en los cultivos han contribuido también a la contaminación de suelos, aire y agua. El uso excesivo de fertilizantes y agroquímicos en general no sólo afecta el medio ambiente, también repercute en la salud humana al ser altamente tóxicos debido a su composición y estructura química, causando efectos agudos y crónicos en el ser humano, como esterilidad, anemia, cáncer, alteraciones del sistema inmune, entre otros (SEGOB, 2023). Esto ha llevado a buscar alternativas para producir fertilizantes inocuos al medio ambiente, obtener cultivos con igual o mayor rendimiento que garanticen la seguridad

alimentaria sin efectos adversos en los humanos (Daniel *et al.*, 2022) y la Biotecnología ha permitido buscar alternativas de proveer a las plantas de los nutrientes necesarios sin poner en riesgo el ambiente y la salud humana.

Entre estas alternativas, está el empleo de microorganismos como bacterias promotoras del crecimiento vegetal (BPCV) precisamente para promover el crecimiento de plantas, pero además, microorganismos para el control biológico de patógenos causantes de enfermedades en cultivos agrícolas. El empleo de BPCV contribuye al desarrollo de prácticas agrícolas sostenibles, que garantizan la seguridad alimentaria y la salud del medio ambiente por la disminución de los efectos asociados al uso de insumos sintéticos (Saeed *et al.*, 2021, Chukwudi Timothy *et al.*, 2020, Syed Ab Rahman *et al.*, 2018).

Varios estudios han demostrado el uso de diferentes especies de bacterias como agentes de control biológico, como es el caso de *Azospirillum*, *Agrobacterium*, *Pseudomonas*, *Azotobacter* (Felker *et al.* 2005, Romero-Perdomo *et al.* 2017), y un grupo importante que se ha empleado como BPCV es el genero *Bacillus*. Desde los años cuarenta, *Bacillus* spp. ha sido utilizado en la agricultura principalmente como biofertilizante, **bioestimulante** o biofungicida (Nordgaard *et al.*, 2022), debido a sus estrategias adaptativas como la formación de biofilm y la producción de metabolitos secundarios como fitohormonas que promueven el crecimiento vegetal, y quitinasas que inhiben el crecimiento de hongos fitopatógenos, (Feng *et al.*, 2022 Pedraza *et al.*, 2020, Hashem *et al.*, 2019, Vejan *et al.*, 2016).

***Bacillus* spp.**

El género *Bacillus* está compuesto por más de 300 especies **filogenética y fenotípicamente heterogéneas** (morfología celular distinta) las cuales se encuentran distribuidas a nivel mundial gracias a su capacidad de producir **esporas** que se diseminan con el aire. De acuerdo con Harirchi *et al.* (2022) y Villarreal-Delgado *et al.* (2017), este género se divide en cuatro grupos principales. El grupo (A) de *B. cereus* que está asociado a patogenicidad debido a que incluye especies que tienen la capacidad de producir enterotoxinas causantes de intoxicación alimentaria en el ser humano como *B. anthracis* y *B. thuringiensis*. Grupo (B) se encuentra constituido por *B. subtilis*, *B. licheniformis* y *B. pumilus*, bacilos ambientales presentes en diferentes hábitats y caracterizados por su aplicación biotecnológica. Grupo (C) tiene a las especies *B. clausii-halodurans*, y grupo (D) con las especies *Bacillus* sp. NRRLB-14911-coahuilensis (Barros-Rodríguez *et al.*, 2020, Villarreal-Delgado *et al.*, 2017).

Morfología y caracterización de *Bacillus* spp.

Las especies del género *Bacillus* se caracterizan por ser células bacilares Gram positivas. Sus colonias pueden ser variables, desde elevadas hasta convexas, pequeñas o grandes, circulares a irregulares y de textura suave a rugosa (Harirchi *et al.*, 2022). Casi todas las especies pueden moverse mediante flagelos peritricos y son capaces de producir esporas resistentes a la desecación y a otras condiciones ambientales extremas, por lo que sobreviven en ambientes hostiles. Su crecimiento es aerobio y en algunos casos

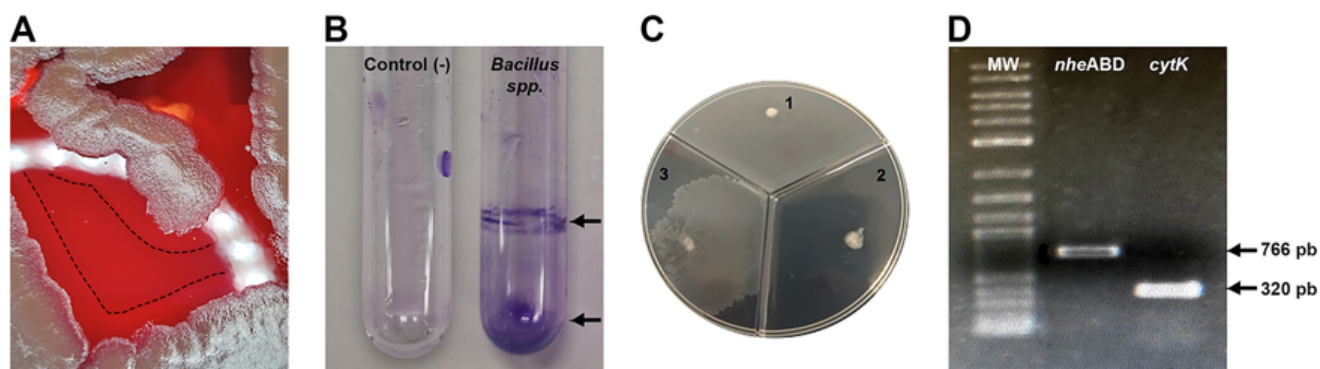


Figura 1. Pruebas para caracterizar *Bacillus* spp.

A. Detección de hemolisinas. El *Bacillus* spp. a probar se siembra en un medio sólido suplementado con sangre al 5% se incuba a 37 °C por 24hrs. Si el crecimiento bacteriano muestra coloración opaca o verdosa y si presenta un halo claro brillante alrededor de la colonia (línea punteada) la cepa es β -hemolítica, el color de la colonia indica lisis de eritrocitos y el halo blanco ausencia de estos en el medio.

B. Formación de biofilm. Se inocula 1mL de caldo nutritivo con 100uL de *Bacillus* spp. y se incuba por 24hrs a 37°C, la formación de biofilm se revela utilizando el reactivo cristal violeta que se une a la pared celular de la bacteria. Si la bacteria no forma biofilm, no se unirá a la superficie (B. Control -). Si la bacteria no presenta flagelo y forma biofilm, este se formará en el fondo del tubo (B. *Bacillus* spp. flecha negra abajo), si la bacteria tiene uno o más flagelos, el biofilm se forma en las paredes o en la parte superior del tubo en forma de anillo (B. *Bacillus* spp. flecha negra arriba).

C. Motilidad. La bacteria se crece en agar semi sólido a diferentes concentraciones de agar. Según el tipo de crecimiento que se observe se determina la movilidad de la bacteria. En C se observa 3 cepas de *Bacillus* con diferentes capacidades de movilidad. (C1) poco móvil, (C2) medianamente móvil, (C3) muy móvil.

D. Detección de genes que codifican para toxinas en *Bacillus* spp. Amplificación por medio de PCR de una región de los genes *nheABD* y *cytK* que codifican para la enterotoxina no hemolítica (NHE) y citotoxina K respectivamente, causantes del síndrome emético y el síndrome diarreico en humanos. Los productos de PCR se separan por tamaño mediante una electroforesis en un gel de agarosa y se visualizan utilizando un agente que se intercala en el ADN y es excitado con luz UV (MW: Marcador de peso molecular, pb: pares de bases).

Fotos: 1A, B y D datos no publicados, Flor Avila Rebolledo, C proporcionada por Yanet Romero Ramírez.

anaerobio facultativo, crece sin ninguna dificultad en agar nutritivo y en agar soya tripticaseína (Ramirez-Olea, 2022, Harirchi *et al.*, 2022).

Los métodos de identificación de estas especies van desde observar su morfología al microscopio con tinción de **Gram**, dónde se deben observar bacilos de color azul oscuro o violeta (Gram positivos), hasta diversas pruebas bioquímicas y moleculares. Algunos bacilos producen hemolisinas, proteínas que causan permeabilidad en la membrana de otras células como mecanismo de acción para competir por espacio, esto se puede evaluar sembrando a la bacteria en agar sangre al 5% dónde a las 24 horas se observarán colonias de color gris a verde, con bordes ondulados que indican la lisis parcial de los eritrocitos (hemólisis beta) (Figura 1A). Las cepas de *Bacillus* también son formadoras de biopelículas o biofilm, una comunidad bacteriana incorporada en una matriz de exopolisacáridos que le permite adherirse a una superficie, esto puede analizarse mediante métodos cualitativos utilizando colorantes como safranina, azul de metileno o cristal violeta que tiñen las superficies donde se formó la biopelícula (Figura 1B) (Bulgari *et al.*, 2022, Celandroni *et al.*, 2016). La capacidad de desplazarse en búsqueda de nutrientes y mejores condiciones para habitar lo realiza por **flagelos peritricos**, para identificar esta habilidad se crece la bacteria en agar semi sólido a diferentes concentraciones de agar, lo que permite observar si la bacteria puede nadar y desplazarse sola o en grupo con las demás bacterias (Figura 1C), esto será visible según el tipo de crecimiento que se observe en el medio (Celandroni *et al.*, 2016).

Un método de identificación rápido y preciso para todo tipo de bacterias es la amplificación del gen que codifica para el ARNr 16S, un gen altamente conservado en diferentes especies bacterianas, y mediante la **secuenciación** del gen permite establecer y determinar las relaciones filogenéticas de la bacteria. Y para identificar si las cepas de *Bacillus* son capaces de producir toxinas, se hace a través de la amplificación de los genes *nheABC* y *cytK*, que codifican para la entorotoxina y Citotoxina K respectivamente (Figura 1D).

Usos y aplicaciones de *Bacillus* spp. En la Biotecnología

La mayoría de las especies del género *Bacillus* son reconocidas por ser seguras, no tóxicas y no patogénicas, aparte de tener altas tasas de crecimiento, densidad celular y resistencia a ambientes hostiles. Produce una gran variedad de enzimas y metabolitos a los que se les ha encontrado diversas aplicaciones en el campo de la Biotecnología. Por ejemplo, las enzimas producidas por diferentes especies de *Bacillus* tienen la capacidad de degradar diferentes compuestos como lípidos, polisacáridos, proteínas, hidrocarburos y otras sustancias. Además, muchas de estas enzimas son termorresistentes, se mantienen estables y funcionales a altas temperaturas, por ejemplo, la α -amilasa producida por *B. licheniformis* es termoestable en un rango de temperatura de 50 a 100 °C, otras enzimas son capaces de funcionar a diferentes rangos de pH (Muras *et al.*, 2021).

En la agricultura

El uso de *Bacillus* spp. como BPCV o biofungicidas en cultivos, proporciona principalmente nutrientes a la planta, pero además, protección a la planta contra condiciones ambientales adversas o a diferentes tipos de estrés como: sequía, salinidad, presencia de metales pesados, parásitos, patógenos como hongos o bacterias. Especies como *B. pumilus*, *B. subtilis*, *B. megaterium*, *Bacillus licheniformis* entre otras ayudan al crecimiento de la planta, aumentan la cantidad de agua en la planta así como nutrientes, pigmentos y hormonas (Radhakrishnan *et al.*, 2017, Bolaños-Dircio *et al.*, 2021).

Como probiótico

Los probióticos son alimentos y/o suplementos que contienen microorganismos vivos no patógenos, que colonizan y mantienen el microbiota normal (bacterias "buenas") del intestino mejorando la salud del huésped (Bodke *et al.*, 2022). Las células y esporas de diferentes especies del género *Bacillus*, se han empleado ampliamente como probióticos comerciales en diferentes áreas como la salud humana, aplicaciones veterinarias y en la acuicultura como alimentos y suplementos que proveen nutrientes y producen enzimas digestivas que ayudan al organismo (Harirchi *et al.*, 2022, Muras *et al.*, 2021, Kuebutornye *et al.*, 2019).

En la industria alimentaria, *B. subtilis* se ha utilizado como probiótico desde 1986, esta bacteria puede transformar la D-fructosa en D-alulosa, un compuesto utilizado para sustituir la sacarosa, lo cual ayuda a la disminución de carbohidratos en el procesamiento de los alimentos, también se ha empleado como aditivo para pollos de engorda. En la ganadería, este género promueve el crecimiento, facilita y estimula el apetito e incrementa la absorción de nutrientes.

En la acuicultura, una de las medidas para prevenir enfermedades en cultivos de peces es la suplementación con probióticos en la dieta para estimular el sistema inmune, aparte de promover el crecimiento de los organismos acuáticos. Los probióticos pueden modular la inmunidad innata y la respuesta inmune humoral mediante la regulación de la expresión de genes relacionados con el sistema inmunológico (Kuebutornye, 2019). Muchas veces *B. subtilis* se administra en consorcio(s) con otras especies del mismo género como *B. coagulans*, *B. subtilis*, *B. indicus*, *B. clausii*, *B. licheniformis*, entre otros (Muras *et al.*, 2021).

En la salud humana

Aparte de su función inomoduladora, diversas especies de *Bacillus* (ej. *B. subtilis*, *B. thuringiensis*, *B. licheniformis*) poseen actividad antioxidante, producen compuestos antimicrobianos y moléculas efectoras extracelulares capaces de interactuar con los mecanismos de defensa del huésped

mediante adhesión a bacterias potencialmente patógenas. Estas propiedades le permiten equilibrar la microbiota intestinal, mejorar la permeabilidad intestinal y aumentar el efecto bactericida de los ácidos biliares, lo que también favorece el crecimiento de la microbiota y ayuda a recuperar la mucosa intestinal de lesiones generadas por enfermedades (He *et al.*, 2023, Muras *et al.*, 2021).

Además, *Bacillus* spp. tiene la habilidad de inhibir patógenos a partir de la producción de antibióticos, **bacteriocinas** y enzimas líticas, capaces de inhibir gran variedad de bacterias como el estreptococo (*Streptococcus*) causante de enfermedades como la faringitis, neumonía, o infecciones en la piel y heridas (Harirchi *et al.*, 2022, Muras *et al.*, 2021). Otro ejemplo, es el empleo de estas enzimas en quimioterapia como la L-asparaginasa, una enzima con mayores ventajas que las comerciales que se utiliza para el tratamiento de la leucemia. Por otra parte, la industria farmacéutica ha tomado gran interés en especies como *B. licheniformis*, *B. subtilis*, *B. pumilus*, por su capacidad de producir compuestos activos que van desde agentes antivirales y antitumorales hasta péptidos antimicrobianos y bacteriocinas como la tirocidina, bacitracina, y polimixina entre otras (He *et al.*, 2023, Harirchi *et al.*, 2022, Muras *et al.*, 2021).

Infección en humanos e intoxicación alimentaria.

Sin embargo, hay algunas especies de *Bacillus* de importancia clínica por ser causantes de

intoxicaciones y enfermedades en humanos y animales, tal es el caso de *B. cereus* que ocasiona el síndrome emético por la producción de la toxina **emética** y el síndrome diarreico el cual es causado por las **enterotoxinas** como la hemolisina BL (HBL), enterotoxina no hemolítica (NHE) y citotoxina K (Ehling-Schulz *et al.*, 2019, Boer, 1993). Esta bacteria está presente en carnes, huevos y en algunos productos lácteos, ya que debido a sus esporas puede tolerar los procesos normales de cocción e incluso resistir las condiciones ácidas del estómago. En esta misma línea, el potencial patogénico y de virulencia de *B. anthracis* se debe a que contiene dos **plásmidos** como parte de su genoma, pXO1 y pXO2. El plásmido pXO2 codifica para los genes de la cápsula, la cual le permiten evitar la **fagocitosis** por parte de células del sistema inmune del hospedero. Los genes contenidos en el plásmido pXO1 codifican para el complejo de toxinas; antígeno protector (AP), factor del edema (FE) y factor letal (FL), las cuáles no son infecciosas individualmente, pero al conjugarse causan daño según la vía de infección, cutánea, intestinal o respiratoria (Ehling-Schulz *et al.*, 2018, Harirchi *et al.*, 2022) (Figura 2).

Posibles usos y aplicaciones en otros campos

En la actualidad, ambientalistas e investigadores buscan estrategias eficientes para rescatar ecosistemas contaminados y protegerlos de daños mayores. Una posible solución es el uso de microorganismos y

Bacillus patógenos

• *Bacillus anthracis* (Agente del ántrax) Tipos de ántrax:

• **Pulmonar**
Se considera el tipo más letal, las esporas inhaladas se transportan por macrófagos a los nodos linfáticos donde germinan y se multiplican.

• **Por inyección**
Común en consumidores de heroína, síntomas similares al ántrax cutáneo, infección rápida y difícil de reconocer.

• **Cutáneo**
Por contaminación de una herida o abrasión, aparecen ampulas y úlceras, la forma menos mortal.

• **Gastrointestinal**
Infección por medio de una lesión pre-existente en la mucosa que se expande al sistema linfático.

• *B. cereus*
Produce enterotoxinas que causan intoxicación alimentaria en el humano.

Dos tipos de intoxicación:

I. Tipo Diarrea: Produce diarrea y dolor abdominal, aparece entre 8-16 hrs. después del consumo de alimentos contaminados.

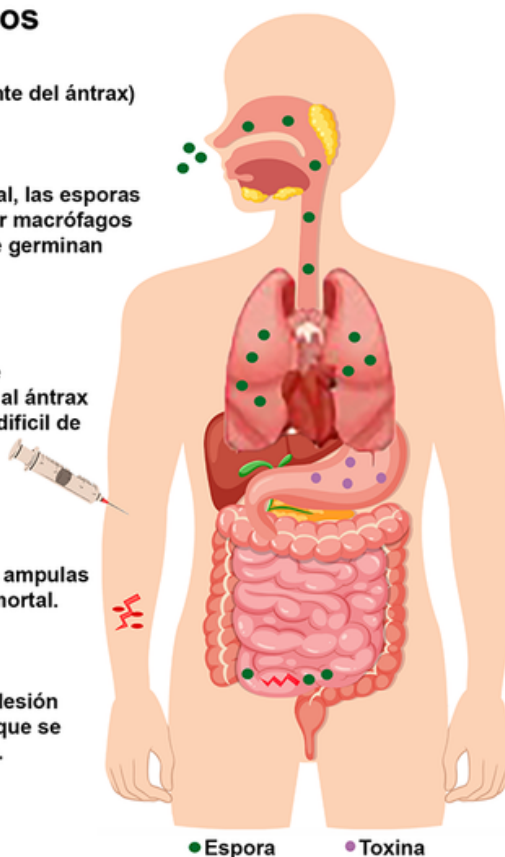
II. Afección emética: Causa náusea y vómito, inicia entre 1-5 hrs. después de comer alimentos contaminados.

Otras especies:

- *B. licheniformis*
- *B. subtilis*
- *B. alvei*
- *B. brevis*
- *B. circulans*
- *B. coagulans*
- *B. macerans*
- *B. pumilus*
- *B. sphaericus*
- *B. thuringiensis*

Causan infecciones incluyendo:

- Absesos
- Bacteriemia/septicemia
- Infecciones en heridas, quemaduras y oídos
- Endocarditis
- Meningitis
- Oftalmitis
- Osteomielitis
- Peritonitis
- Infecciones respiratorias y tracto urinario



● Espora ● Toxina

Figura 2. Especies de *Bacillus* causantes de infecciones y enfermedades.

Bacillus anthracis es el bacilo mejor conocido por producir la enfermedad del ántrax, seguido por *B. cereus* que causa intoxicación en humanos por consumir comida contaminada. Recientemente, diferentes especies de bacillus han sido implicadas en diversos tipos de infecciones y padecimientos.

explotar sus capacidades de degradación de contaminantes en suelos y aguas contaminadas. Se ha demostrado que *B. licheniformis* tiene efectos positivos en la biorremediación, mejorando el crecimiento del arroz en suelos contaminados con níquel, biofortificación del trigo con selenio, degradación de fenoles en aguas contaminadas, así como su capacidad de eliminar el mercurio en un 70% en condiciones óptimas en suelos contaminados (Wróbel *et al.*, 2023, Harirchi *et al.*, 2022).

Indudablemente, el género *Bacillus* ha encontrado aplicaciones en diferentes campos de la industria y Biotecnología; la producción y aplicación de sus enzimas y metabolitos de la bacteria han beneficiado grandemente a la salud humana en la producción de antibióticos, agentes antivirales y antitumorales, péptidos antimicrobianos; en la acuicultura y ganadería como aditivo en alimentos, como probiótico para uso humano y animal, como BPCV en la agricultura y como agente bioremediador para ecosistemas contaminados (Figura 3). En

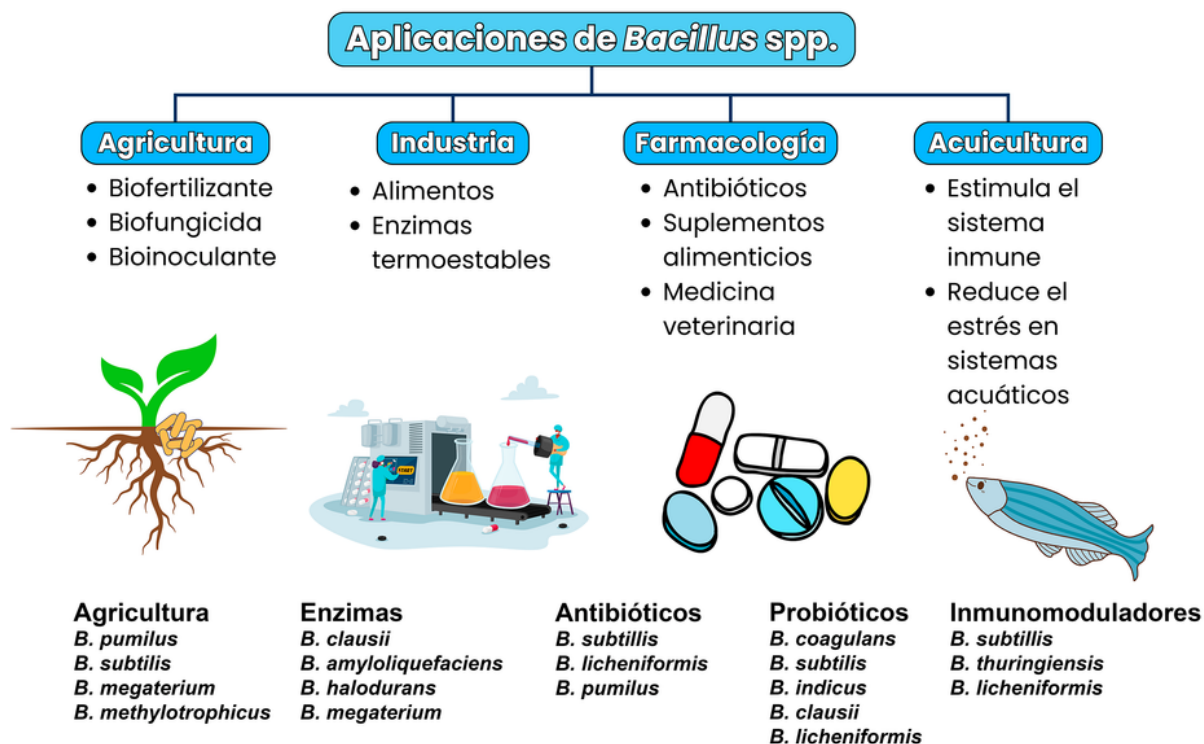


Figura 3. Uso de *Bacillus* spp. en diferentes campos y ejemplos de especies con aplicaciones específicas.

medida en que nuevos estudios contribuyan al entendimiento de la biología de **Bacillus** más herramientas y aplicaciones se desarrollarán para el uso de este género.

BIBLIOGRAFIA

Barros-Rodríguez, A., Rangseekaew, P., Lasudee, K., Pathom-aree, W., & Manzanera, M. (2020). Regulatory risks associated with bacteria as biostimulants and biofertilizers in the frame of the European Regulation (EU) 2019/1009. In Science of the Total Environment (Vol. 740). Elsevier B.V.

Bodke, H., & Jogdand, S. (2022). Role of Probiotics in Human Health. Cureus, 14(11), Bolaños-Dircio A., Toribio-Jiménez J., Rodríguez-Barrera M.A., Hernández-Flores G., Toledo-Hernández E., Palemón-Alberto F., Romero-Ramírez Y. (2021). *Bacillus licheniformis* M2-7 IMPROVES GROWTH, DEVELOPMENT AND YIELD OF Capsicum annum L. Agrociencias 55: 227-242.

Chukwudi Timothy, N.-K., Gabriel Orji, C., Rachael, C., Gospel, C., Gabriel, C., Ulunma, O., Christian, U., & Godswill, C. (2020). A Review on the Role of Biofertilizers In Reducing Soil Pollution and Increasing Soil Nutrients. Ehling-Schulz, M., Guinebretiere, M. H., Monthán, A., Berge, O., Fricker, M., & Svensson, B. (2006). Toxin gene profiling of

- enterotoxigenic and emetic *Bacillus cereus*. FEMS Microbiology Letters, 260(2), 232–240.
- FAO (2014). Estrategia de la FAO para mejorar la inocuidad de los alimentos a escala mundial.
- Feng, B., Chen, D., Jin, R., Li, E., & Li, P. (2022). Bioactivities evaluation of an endophytic bacterial strain *Bacillus velezensis* JRX-YG39 inhabiting wild grape. BMC Microbiology, 22(1).
- Harirchi, S.; Sar, T.; Ramezani, M.; Aliyu, H.; Etemadifar, Z.; Nojoumi, S.A.; Yazdian, F.; Awasthi, M.K.; Taherzadeh, M.J. Bacillales: From Taxonomy to Biotechnological and Industrial Perspectives. Microorganisms 2022, 10, 2355.
- Hashem, A., Tabassum, B., & Fathi Abd_Allah, E. (2019). *Bacillus subtilis*: A plant-growth promoting rhizobacterium that also impacts biotic stress. In Saudi Journal of Biological Sciences (Vol. 26, Issue 6, pp. 1291–1297). Elsevier B.V.
- He, H., Yu, Q., Ding, Z., Zhang, L., Shi, G., & Li, Y. (2023). Biotechnological and Food synthetic biology Potential of platform strain: *Bacillus licheniformis*. Synthetic and Systems Biotechnology, 8(2), 281-291.
- Nordgaard, M., Blake, C., Maróti, G., Hu, G., Wang, Y., Strube, M. L., & Kovács, Á. T. (2022). Experimental evolution of *Bacillus subtilis* on *Arabidopsis thaliana* roots reveals fast adaptation and improved root colonization. IScience, 25(6).
- Pedraza, L. A., López, C. E., & Uribe-Vélez, D. (2020). Mechanisms of action of *bacillus spp.* (bacillaceae) against phytopathogenic microorganisms during their interaction with plants. In Acta Biologica Colombiana (Vol. 25, Issue 1, pp. 112–125). Universidad Nacional de Colombia.
- Radhakrishnan, R., Hashem, A., & Abd Allah, E. F. (2017). *Bacillus*: A Biological Tool for Crop Improvement through Bio-Molecular Changes in Adverse Environments. Frontiers in physiology, 8, 667.
- Saeed, Q., Xiukang, W., Haider, F. U., Kučerik, J., Mumtaz, M. Z., Holatko, J., Naseem, M., Kintl, A., Ejaz, M., Naveed, M., Brtnicky, M., & Mustafa, A. (2021). Rhizosphere bacteria in plant growth promotion, biocontrol, and bioremediation of contaminated sites: A comprehensive review of effects and mechanisms. In International Journal of Molecular Sciences (Vol. 22, Issue 19). MDPI.
- SEGOB. (2023). RIESGOS DE LOS PLAGUICIDAS PARA LA SALUD.
- Syed Ab Rahman, S. F., Singh, E., Pieterse, C. M. J., & Schenk, P. M. (2018). Emerging microbial biocontrol strategies for plant pathogens. In Plant Science (Vol. 267, pp. 102–111). Elsevier Ireland Ltd.
- Vejan, P., Abdullah, R., Khadiran, T., Ismail, S., & Nasrulhaq Boyce, A. (2016). Role of plant growth promoting rhizobacteria in agricultural sustainability-A review. Molecules, 21(5).
- Villarreal-Delgado, María Fernanda, Villar-Rodríguez, Eber Daniel, Cira-Chávez, Luis Alberto, Estrada-Alvarado, María Isabel, Parra-Cota, Fannie Isela, & Santos-Villalobos, Sergio de los. (2018). The genus *Bacillus* as a biological control agent and its implications in the agricultural biosecurity. Revista mexicana de fitopatología, 36(1), 95-130.
- Wróbel, M.; Śliwakowski, W.; Kowalczyk, P.; Kramkowski, K.; Dobrzyński, J. Bioremediation of Heavy Metals by the Genus *Bacillus*. Int. J. Environ. Res. Public Health 2023, 20, 4964.

Glosario

Especie heterogénea: Se refiere a la(s) especie(s) que tienen diferentes mecanismos genéticos pero tienen el mismo fenotipo.

Filogenética: Estudio de las relaciones evolutivas entre entidades biológicas, generalmente especies, individuos o genes.

Fenotipo: Características físicas, conductuales y bioquímicas que se pueden observar en un organismo.

Esporas: Etapa del ciclo de vida de ciertas bacterias en el cual la célula se encuentra en reposo, en un estado no reproductivo y con el metabolismo prácticamente detenido, y se caracteriza por presentar una elevada resistencia a agentes ambientales agresivos.

Enterotoxina: Es el producto del metabolismo de ciertas bacterias que poseen un grado de toxicidad para el humano, actuando sobre la mucosa intestinal y produciendo la secreción masiva de líquidos a la luz del intestino.

Toxina emética: También conocida como cerulida, es un péptido termoestable producido por *B. cereus*, es resistente al calor, no pierde su actividad a temperaturas bajas y es tolerante a pH extremos. Provoca vómitos y náuseas en el humano.

Plásmidos: Moléculas de ADN circular presentes principalmente en bacterias que forman parte de su material genético.

Fagocitosis: Proceso por el cual una célula utiliza su membrana plasmática para engullir una partícula grande.

Gram positivo: Denominación que se le da a ciertas bacterias mediante la tinción de Gram (cristal violeta) y tomar un color azul oscuro o violeta. Esta característica química está ligada a la estructura de su pared celular compuesta por mureína o peptidoglicano.

Flagelos peritricos: Tipo de flagelos (filamentos protéicos) que poseen algunas bacterias y que rodean todo su contorno.

Bioestimulante: Sustancias y/o microorganismos cuya función principal es estimular los procesos naturales como mejorar la absorción y asimilación de nutrientes en las plantas.

Bacteriocinas: Pequeños péptidos con función antimicrobiana producidas por bacterias y microorganismos. Estas moléculas son secretadas al medio extracelular y tienen la capacidad de inhibir el crecimiento de otros microorganismos.

Secuenciación: Técnica para determinar el orden de los cuatro componentes químicos (adenina, guanina, citocina y timina) que forman la molécula de ADN.

Sobre los autores:

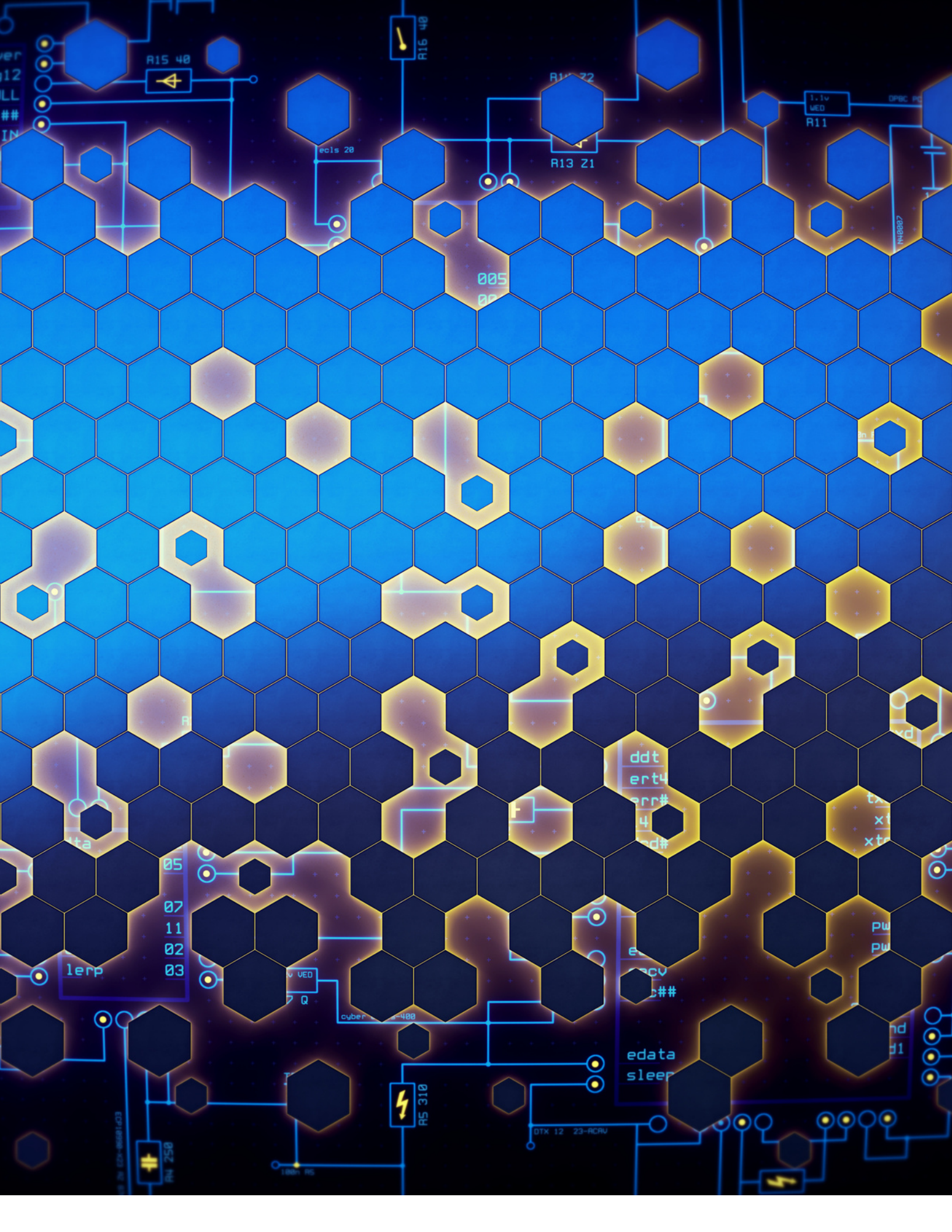
QBP Flor Ávila Rebolledo, estudiante de 2º año de maestría en Recursos Naturales y Ecología (UAGro), estudia el potencial uso de *Bacillus lecheniformis* como agente bioestimulante en la agricultura y su posible efecto patogénico en larvas de *Danio rerio*.

Dra. Yanet Romero Ramírez, investigadora docente de la Facultad de Ciencias Químico Biológicas (UAGro), su investigación es en el área de la Biotecnología ambiental y agrícola

Dr. José Luis Juárez-Morales*, es IxM-CONAHCYT en el CIBNOR La Paz, BCS. Su especialidad es la biología del desarrollo, actualmente investiga la expresión y regulación de genes que participan en la respuesta inmune y metabólica en el pez cebra (*D. rerio*) y tilapia (*O. niloticus*) ante la presencia de patógenos.

Cita:

Ávila Rebolledo, F., Romero Ramírez, Y., & Juárez Morales, J. L. (2024). Desde la agricultura hasta probióticos: aplicaciones Biotecnológicas de *Bacillus* spp. *Biotecnológica Magazine*, 2(1), 30-39. <https://doi.org/10.5281/zenodo.10811084>



ver
12
LL

IN

R15 48

R16 48

R13 21

1.1v
MED
R11

C15 28

005
00

RN0007

2n 1

ddt
ert4
err#
4
nd#

tx
x1
xtr

05
07
11
02
03

lerp

V VED
7 Q

cyber 488

er
cv
c##

edata
sleer

R5 310

DTX 12 23-RCRV

PN 250

nd
d1