

LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS

Multidisciplinarias: Jalpa



COORDINADORA
Maythe Ruiz de Dios

LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS MULTIDISCIPLINARIAS: JALPA

José Manuel Piña Gutiérrez
Rector

LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS MULTIDICIPLINARIAS: JALPA



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

Las Perspectivas Científicas / Multidisciplinarias: Jalpa
-- Primera edición. - Villahermosa, Tabasco : Universidad Juárez Autónoma de Tabasco,
2017.

106 páginas. -- (Colección).

Incluye referencias bibliográficas al final de cada capítulo.

ISBN 978-607-606-400-9

Primera edición, 2017

D.R. © Universidad Juárez Autónoma de Tabasco
Av. Universidad s/n. Zona de la Cultura
Colonia Magisterial, C.P. 86040
Villahermosa, Centro, Tabasco.

El contenido de la presente obra es responsabilidad exclusiva de los autores. Queda prohibida su reproducción total sin contar previamente con la autorización expresa y por escrito del titular, en términos de la Ley Federal de Derechos de Autor.

Se autoriza su reproducción parcial siempre y cuando se cite la fuente.

ISBN: 978-607-606-400-9

Apoyo editorial : Francisco Morales Hoil
Diseño y formación: Calíope Bastar Dorantes

Hecho en Villahermosa, Tabasco, México.

ÍNDICE

Papel del polimorfismo C957t del gen DRD2 y la esquizofrenia	9
El polimorfismo Q192R en la paraoxonasa-1 contribuye en el desarrollo las enfermedades del corazón	21
Síntesis de ciclos de combustión indirecta CLC3 con captura de CO ₂ acoplados a sistemas de generación de potencia	31
Meta-análisis del polimorfismo 896a/g del receptor de tipo Toll 4 (TRL4) en la prevalencia de enfermedades cardiovasculares	39
Cálculo de la temperatura de Boyle para n-alcanos, utilizando una ecuación de estado no cúbica	47
Análisis de factibilidad económica del proceso de obtención de ácido giberélico (GA ₃)	55
La composta como alternativa sustentable en el aprovechamiento de los residuos orgánicos en el poblado de Lomitas, Nacajuca, Tabasco	63
Desarrollo de un programa de educación ambiental como modelo económico alternativo para un desarrollo sustentable en negocios familiares	69
Relación existente entre la disciplina escolar y el aprovechamiento en el aula en los alumnos de la licenciatura en enfermería de la división académica multidisciplinaria de Jalpa de Méndez	77
Efecto de la adición de paladio y temperatura en la obtención en nanomateriales de TiO ₂ y Pd/TiO ₂	87
Regulación postranscripcional de los genes ODC y Ciclina-D1 en células transfectadas con el oncogen e6 del VPH tipo 6, 16, 18 y 52	95

PAPEL DEL POLIMORFISMO C957T DEL GEN DRD2 Y LA ESQUIZOFRENIA

Thelma Beatriz González Castro^{1*}
Yazmín Hernández Díaz¹
Isela Juárez Rojop²
Carlos Alfonso Tovilla Zárate³

I. RESUMEN

La asociación entre el receptor de dopamina D2 gen y la esquizofrenia (DRD2) se ha estudiado, aunque no se han alcanzado resultados concluyentes. El objetivo de este estudio fue realizar una revisión sistemática y meta-análisis para explorar la relación entre el polimorfismo del gen DRD2 (C957T) y la esquizofrenia. Este meta-análisis sugiere un papel del gen DRD2 en el riesgo de esquizofrenia dado que el polimorfismo C957T aumentó el riesgo de esquizofrenia y este riesgo se incrementa en la población caucásica en todos los modelos de estudio.

II. INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia (SZ) es un trastorno psiquiátrico multifactorial común y complejo caracterizado por una variedad de síntomas. Estos síntomas representan varios dominios psicológicos, incluyendo el pensamiento inferencial, la atención, la interacción social, la expresión de las emociones y la voluntad. Normalmente, estos síntomas empiezan a manifestar en la adolescencia o la edad adulta temprana [1, 2]. La esquizofrenia es una enfermedad multifactorial altamente heredable y compleja; esta heterogeneidad es causada tanto por factores genéticos y ambientales y sus interacciones [3, 4]. Debido al alto riesgo genético para la esquizofrenia, se ha considerado incrementar esfuerzos de investigación dirigidas a la exploración de su asociación con un número de genes susceptibles.

Aunque la base biológica de la esquizofrenia se desconoce, la disfunción del sistema de la dopamina ha sido ampliamente implicado en la patogénesis de este trastorno, y genes implicados en las vías dopaminérgicas están siendo estudiados como genes candidatos [5, 6]. Se ha centrado la atención en el receptor de dopamina D2 (DRD2). Este es un receptor transmembrana unido a proteínas G que activa la señalización intracelular mediante la inhibición de la síntesis de CAMP [7]. En

1 Profesor Investigador, DAMJM-UJAT.

2 Profesor Investigador, DACS-UJAT.

3 Profesor Investigador, DAMC-UJAT

*email de: thelma.glez.castro@gmail.com

los seres humanos, el gen de DRD2 se localiza en el cromosoma humano 11 en el locus q22-q23. Este gen presenta múltiples polimorfismos, sobre 514 (<http://snpper.chip.org/bio/snpper-enter/>). De éstos se seleccionó 1 variante funcional [8, 9]. El polimorfismo C957T (rs6277) constituye una variante que implica una transición de codificación sinónima C>T en el exón 7. Se ha propuesto que este cambio influye en la afinidad de los receptores y su disponibilidad [10-12].

Hasta la fecha, una asociación significativa entre SZ y este polimorfismo del gen DRD2 funcional (C957T) ha sido reportado por varios autores [17-19]. Sin embargo, varios estudios no han podido replicar esta asociación significativa [14, 20]. Dado que las diferencias genéticas en el sistema de la dopamina pueden contribuir al riesgo de esquizofrenia en la población general.

III. OBJETIVOS Y METAS

Evaluar el efecto del polimorfismo C957T del gen DRD2 en el riesgo general y los efectos en la etnicidad de la esquizofrenia.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

La asociación de búsqueda entre SZ y variantes del gen DRD2 se realizaron de acuerdo a: (1) un meta-análisis del polimorfismo C957T en sujetos con SZ en comparación con los controles sanos, (2) un meta-análisis del polimorfismo C957T en los esquizofrénicos vs controles sanos de la población (los caucásicos y los asiáticos).

Registro del protocolo

El protocolo se registró en PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>) con el número de registro CRD42015029744.

Los criterios de inclusión y exclusión

Los estudios elegibles tenían que cumplir los siguientes criterios: (1) publicados en revistas indexadas (2) tener un diseño de estudio de casos y controles, (3) datos independientes, (4) estudios de asociación en la cual las frecuencias de los tres genotipos se especificaron con claridad o que pueden ser calculadas, (5) diagnóstico SZ en el grupo de estudio del paciente, y (6) los artículos tenían que ser escrito en inglés. Los estudios fueron excluidos cuando: (1) no eran estudios de casos y controles, (2) eran revisiones, comentarios o artículos editoriales, (3) que no proporcionaran datos suficientes, y (4) que eran estudios repetidos.

Extracción de datos

Todos los datos disponibles se extrajeron de cada estudio realizado por dos investigadores (Hernández-Díaz y González-Castro) que trabajan de forma independiente y de acuerdo con los criterios de inclusión mencionados

anteriormente. En caso de desacuerdo, un tercer investigador estaba involucrado (Tovilla-Zárate) resolvía la discrepancia y la decisión final se alcanzaba por la mayoría de votos. Se extrajeron datos como autores, año de publicación, la ubicación, el grupo étnico, el número de casos y / o controles, la edad, el sexo, el diagnóstico se recogieron SZ de los participantes y de los genotipos.

Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se utilizó el software de meta-análisis integral (CMA, la versión 2). Los resultados se presentan como odds ratio (OR). Los OR agrupados con sus correspondientes intervalos de confianza (95% IC) se calcularon para cada uno de los modelos utilizados: alélico (T vs C), aditivos (TT vs CC), dominante (TT + CT vs CC), y recesivo (TT vs CT + TT). Los OR agrupados estimados para cada estudio se calcularon mediante un modelo de efectos aleatorios (método de DerSimonian y Laird), aunque el modelo de efectos fijos también se consideró (método de Mantel-Haenszel). La heterogeneidad de los estudios se evaluó con las estadísticas de I² y prueba de Q para identificar los resultados significativos. Las fuentes de heterogeneidad también se detectaron mediante análisis de subgrupos. Se analizaron dos subgrupos (caucásica o asiática) de acuerdo con diferentes descendos para la comparación genética-étnico específico. El equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) se comprueba mediante una prueba de Chi-cuadrado en cada caso y el grupo control de los estudios incluidos; Los resultados de $p < 0,05$ se consideró una desviación significativa de HWE. Por último, la fuerza de concordancia entre los revisores con respecto a la selección de estudios se evaluó mediante la estadística Kappa.

V. RESULTADOS

Características de los estudios incluidos

La búsqueda de la literatura resultó en 285 informes que comprenden 34 estudios de casos y controles [24-33,16,34-38,18,1,39,20,40-43,17,44,14,10, 11,19,12,45-47], que fueron incluidos en el meta-análisis. En el caso de C957T, se llevaron a cabo 7 estudios en los caucásicos, asiáticos y 4 en 1 estudio en una población indígena; en el total de casos SZ 3179 y 3866 controles sanos fueron incluidos.

Polimorfismo C957T y la esquizofrenia (Todas las poblaciones)

Se realizó un análisis de la población en su conjunto para explorar el papel probable riesgo del polimorfismo C957T en la esquizofrenia. Inicialmente, se realizó un meta-análisis con los cuatro modelos genéticos propuestos: alélica (OR: 0.90, IC 95%: 0.73-1.1.10), aditivo (OR: 0.69; IC 95%: 0.46-1.03), recesivo (OR: 0.77; IC 95%: 0.59-1.02) y dominante (OR: 0.87; IC 0.66-1.14), en la que p de la prueba Q $< 0,05$ heterogeneidad indica. No se encontró asociación estadística entre el polimorfismo C957T y la esquizofrenia. Después de desechar los estudios que favorezcan la heterogeneidad [48], se obtuvieron los siguientes resultados de los análisis de asociación en los modelos estudiados: alélica (OR: 1.36 IC 95%: 1.22-1.50; valor de p de la prueba Q: 0.349), aditivos (OR : 1.80; IC del 95%: 1.37-

2.38; valor de p de la prueba Q: 0.100), recesivo (OR: 1.46; IC 95%: 1.17- 1.82; valor de p de la prueba Q: 0.152) y dominante (OR: 1.49; 95 % IC: 1.29- 1.73; valor de p de la prueba Q: 0.579) (Tabla 1). Además, la prueba de Egger no reveló evidencia de sesgo de publicación, Figura 1.

Población caucásica

Se realizó un análisis estratificado por el origen étnico para medir el riesgo SZ por poblaciones. Con respecto a los caucásicos, los primeros resultados con una p de la prueba Q <0,05, mostraron evidencia de heterogeneidad en la alélica (OR: 0.88; IC 95%: 0.65-1.12), aditivos (OR: 0.67; IC 95%: 0.38-1.17), recesivo (OR 0.75; IC 95%: 0.54-1.04) y dominante (OR: 0.87; IC 95%: 0.55-1.37) modelos. En todos los análisis en los caucásicos el valor p de la prueba de Egger sugiere la no existencia de sesgo de publicación.

Población asiática

Por último, para el polimorfismo C957T en la población asiática se siguió la misma pauta de análisis que en la sub-sección anterior. En el análisis inicial de los resultados mostraron la presencia de heterogeneidad (p <0,05) en el alélica (OR: 0.99 IC 95%: 0.62-1.58) y los modelos dominantes (OR: 0.99; IC 95%: 0.63-1.56). Sin embargo, queremos hacer hincapié en que los resultados mostraron una posible asociación entre C957T con SZ en el aditivo (OR: 2.78; IC 95%: 1.41-5.48) y recesiva (OR 2.32; IC 95%: 1.26-4.24), cuando los modelos se utilizó el modelo de efectos fijos. No hubo evidencia de heterogeneidad en el análisis inicial.

VI. DISCUSIÓN

La esquizofrenia es un trastorno genético complejo que se manifiesta factores ambientales y genéticos combinados. Varios estudios han sugerido que las variantes genéticas del gen DRD2 juegan un papel en la etiología de SZ [49,50]. Para evaluar la relación entre las variaciones genéticas DRD2 y el riesgo de esquizofrenia, se realizó un meta-análisis del polimorfismo DRD2: C957T. Un meta-análisis es una herramienta poderosa para resumir los resultados contradictorios de diferentes estudios y se ha utilizado para analizar el papel de varios genes pueden jugar en la esquizofrenia [51-53]. Entre las comparaciones globales y comparaciones de los subgrupos en nuestro estudio, hemos encontrado una asociación positiva significativa entre el polimorfismo C957T y SZ en la población general y en el subgrupo de raza caucásica, pero no en los asiáticos.

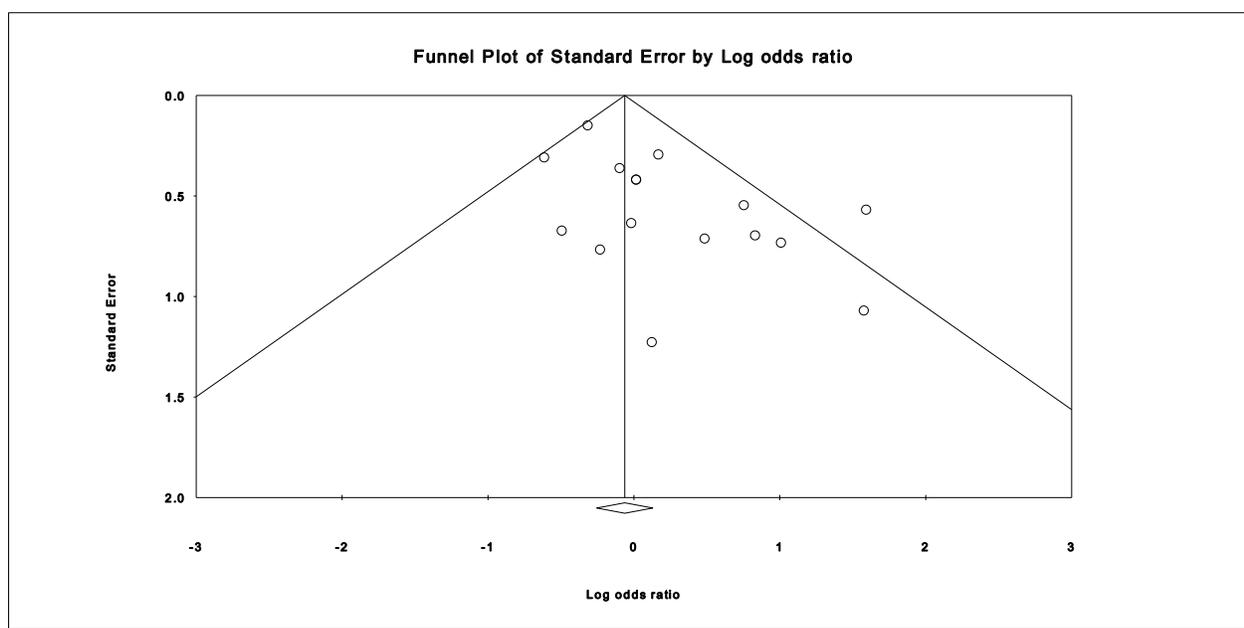
Nuestros resultados llaman la atención sobre la influencia de la etnicidad en esta asociación genética. Monakhov et al. confirmó la asociación entre el polimorfismo C957T y la esquizofrenia, en donde la frecuencia del alelo C y el genotipo CC fueron mayores en los pacientes esquizofrénicos, en comparación con el grupo control [42]. Sin embargo, los estudios en poblaciones asiáticas no mostraron una relación positiva entre el polimorfismo C957T y este trastorno. Este resultado puede ser debido al pequeño número de participantes, ya que encontramos una

ligera posibilidad de asociación en los asiáticos con el modelo de efectos fijos. Sin embargo, hemos adoptado el enfoque de efectos aleatorios, ya que este modelo es más conservador que los efectos fijos uno; este último asume verdaderos efectos genéticos, efectos normales de distribución, y parametriza la variación entre los estudios.

Sin embargo, hay varias limitaciones en este estudio. En primer lugar, el tamaño de la muestra para algunos análisis de subgrupos fue limitada; por lo tanto, más estudios con muestras de mayor tamaño deben ser incluidos para mejorar la fiabilidad y la estabilidad de los meta-análisis. En segundo lugar, un sesgo de idioma puede estar presente debido a que sólo se incluyeron estudios publicados en inglés. En tercer lugar, debido a la limitación de los datos, no se pudo estratificar de acuerdo con otros factores potenciales que pueden aumentar el riesgo para el desarrollo de SZ, como el género, la edad de inicio y las manifestaciones clínicas.

VII. CONCLUSIONES

El meta-análisis indicó que el polimorfismo C957T se asoció significativamente con el riesgo de SZ. Donde este polimorfismo puede contribuir a la aparición de la esquizofrenia, especialmente en poblaciones caucásicas. Debido a las limitaciones de los estudios incluidos en el meta-análisis, pueden ser necesarios estudios con tamaños de muestra más grandes para entender completamente la relación entre este polimorfismo y SZ. Sin embargo, este meta-análisis todavía proporciona nuevos conocimientos sobre la función del gen DRD2 en riesgo SZ.



Egger Test del combinado poblacional

LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS MULTIDICCIPLINARIAS

Modelo de análisis		Modelo de efectos		P value de prueba Q	P value de prueba de Egger
		Aleatorio OR (95% CI)	Fijo OR (95% CI)		
Todas las poblaciones					
Alélico	Con heterogeneidad	0.90(0.73-1.10)	0.87(0.80-0.94)	<0.000	0.388
	Sin heterogeneidad	1.36(1.22-1.50)	1.36(1.23-1.50)	0.349	0.438
Aditivo	Con heterogeneidad	0.69(0.46-1.03)	0.70(0.58-0.84)	<0.000	0.825
	Sin heterogeneidad	1.80(1.37-2.38)	1.82(1.48-2.23)	0.100	0.298
Recesivo	Con heterogeneidad	0.77(0.59-1.02)	0.78(0.67-0.91)	0.003	0.667
	Sin heterogeneidad	1.46(1.17-1.82)	1.47(1.24-1.75)	0.152	0.291
Dominante	Con heterogeneidad	0.87(0.66-1.14)	0.87(0.77-0.94)	<0.000	0.838
	Sin heterogeneidad	1.49(1.29-1.73)	1.49(1.29-1.73)	0.579	0.246
Población caucásica					
Alélico	Con heterogeneidad	0.88(0.65-1.12)	0.85(0.77-0.94)	<0.000	0.680
	Sin heterogeneidad	1.41(1.24-1.59)	1.41(1.25-1.59)	0.393	0.475
Aditivo	Con heterogeneidad	0.67(0.38-1.17)	0.70(0.57-0.87)	<0.000	0.905
	Sin heterogeneidad	1.99(1.56-2.54)	1.99(1.56-2.54)	0.402	0.487
Recesivo	Con heterogeneidad	0.75(0.54-1.04)	0.77(0.65-0.92)	0.005	0.959
	Sin heterogeneidad	1.58(1.29-1.93)	1.58(1.29-1.93)	0.729	0.387
Dominante	Con heterogeneidad	0.87(0.55-1.37)	0.85(0.72-1.00)	<0.000	0.812
	Sin heterogeneidad	1.56(1.26-1.94)	1.56(1.28-1.89)	0.301	0.333
Población Asiática					
Alélico	Con heterogeneidad	0.99(0.62-1.58)	0.93(0.76-1.13)	<0.000	0.211
	Sin heterogeneidad	1.11(0.62-1.97)	1.18(0.95-1.48)	0.060	0.225
Aditivo	Con heterogeneidad				
	Sin heterogeneidad	1.83(0.46-7.26)	2.78(1.41-5.48)	0.144	0.205
Recesivo	Con heterogeneidad				
	Sin heterogeneidad	1.79(0.59-5.37)	2.32(1.26-4.24)	0.229	0.228
Dominante	Con heterogeneidad	0.99(0.63-1.56)	1.02(0.81-1.29)	0.009	0.166
	Sin heterogeneidad	1.11(0.61-2.03)	1.07(0.82-1.41)	0.061	0.205

Análisis de la asociación del polimorfismo C957T del gen DRD2 y esquizofrenia por poblaciones.

VIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

VIJAYAN, NN. Bhaskaran S, Koshy LV, Natarajan C, Srinivas L, Nair CM, et al. *Association of dopamine receptor polymorphisms with schizophrenia and antipsychotic response in a South Indian population.* Behav Brain Funct 2007;3:34.

CANNON, TD. *How Schizophrenia Develops: Cognitive and Brain Mechanisms Underlying Onset of Psychosis.* Trends Cogn Sci 2015;19:00233-8.

WINCHESTER, CL. Pratt JA and Morris BJ. *Risk genes for schizophrenia: translational opportunities for drug discovery.* Pharmacol Ther 2014;143:34-50.

CANNON, TD. van Erp TG, Bearden CE, Loewy R, Thompson P, Toga AW, et al. *Early and late neurodevelopmental influences in the prodrome to schizophrenia: contributions of genes, environment, and their interactions.* Schizophr Bull 2003;29:653-69.

MORAN, PM. O'Tuathaigh CM, Papaleo F and Waddington JL. *Dopaminergic function in relation to genes associated with risk for schizophrenia: translational mutant mouse models.* Prog Brain Res 2014;211:79-112.

SEEMAN, P. *Schizophrenia and dopamine receptors.* Eur Neuropsychopharmacol 2013; 23:999-1009.

SUMIYOSHI, T. Kunugi H and Nakagome K. *Serotonin and dopamine receptors in motivational and cognitive disturbances of schizophrenia.* Front Neurosci 2014;8.

NOBLE, EP. *The DRD2 gene in psychiatric and neurological disorders and its phenotypes.* Pharmacogenomics 2000;1:309-33.

HOENICKA, J. Aragues M, Ponce G, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero MA and Palomo T. *From dopaminergic genes to psychiatric disorders.* Neurotox Res 2007;11:61-72.

HANNINEN, K. Katila H, Kampman O, Anttila S, Illi A, Rontu R, et al. *Association between the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia.* Neuroscience letters 2006;407:195-8.

LAWFORD, BR. Young RM, Swagell CD, Barnes M, Burton SC, Ward WK, et al. *The C/C genotype of the C957T polymorphism of the dopamine D2 receptor is associated with schizophrenia.* Schizophrenia research 2005;73:31-7.

BETCHEVA, ET. Mushiroda T, Takahashi A, Kubo M, Karachanak SK, Zaharieva IT, et al. *"Case-control association study of 59 candidate genes reveals the DRD2 SNP rs6277 (C957T) as the only susceptibility factor for schizophrenia in the Bulgarian population".* Journal of human genetics 2009;54:98-107.

PONCE, G. Perez-Gonzalez R, Aragues M, Palomo T, Rodriguez-Jimenez R, Jimenez-Arriero MA, et al. *The ANKK1 kinase gene and psychiatric disorders.* Neurotox Res 2009; 16:50-9.

ASLAN., S. Karaoguz MY, Eser HY, Karaer DK and Taner E. *Comparison of DRD2 rs1800497 (TaqIA) polymorphism between schizophrenic patients and healthy*

controls: Lack of association in a Turkish sample. *International journal of psychiatry in clinical practice* 2010;14:257-61.

ITOKAWA, M. Arinami T and Toru M. *Advanced research on dopamine signaling to develop drugs for the treatment of mental disorders: Ser311Cys polymorphisms of the dopamine D2-receptor gene and schizophrenia.* *J Pharmacol Sci* 2010;114:1-5.

KANESHIMA, M. Higa T, Nakamoto H and Nagamine M. *An association study between the Cys311 variant of dopamine D2 receptor gene and schizophrenia in the Okinawan population.* *Psychiatry Clin Neurosci* 1997;51:379-81.

BEHRAVAN, J. Hemayatkar M, Toufani H and Abdollahian E. *Linkage and association of DRD2 gene TaqI polymorphism with schizophrenia in an Iranian population.* *Archives of Iranian medicine* 2008;11:252-6.

JONSSON, EG. Sillen A, Vares M, Ekholm B, Terenius L and Sedvall GC. *Dopamine D2 receptor gene Ser311Cys variant and schizophrenia: association study and meta-analysis.* *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;15:28-34.

HOENICKA, J. Aragues M, Rodriguez-Jimenez R, Ponce G, Martinez I, Rubio G, et al. *C957T DRD2 polymorphism is associated with schizophrenia in Spanish patients.* *Acta psychiatrica Scandinavica* 2006;114:435-8.

FAN, H. Zhang F, Xu Y, Huang X, Sun G, Song Y, et al. *An association study of DRD2 gene polymorphisms with schizophrenia in a Chinese Han population.* *Neuroscience letters* 2010;477:53-6.

SWARTZ, MK. *The PRISMA statement: a guideline for systematic reviews and meta-analyses.* *J Pediatr Health Care.* 2011 Jan-Feb;25(1):1-2. doi: 10.1016/j.pedhc.2010.09.006.

MOHER, D. Liberati A, Tetzlaff J and Altman DG. *Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement.* *Int J Surg* 2010;8:336-41.

STANG, A. *Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses.* *European journal of epidemiology* 2010;25:603-5.

ITOKAWA, M. Arinami T, Futamura N, Hamaguchi H and Toru M. *A structural polymorphism of human dopamine D2 receptor, D2(Ser311-->Cys).* *Biochem Biophys Res Commun* 1993;196:1369-75.

ARINAMI, T. Itokawa M, Enguchi H, Tagaya H, Yano S, Shimizu H, et al. *Association of dopamine D2 receptor molecular variant with schizophrenia.* *Lancet (London, England)* 1994;343:703-4.

HATTORI, M. Nanko S, Dai XY, Fukuda R and Kazamatsuri H. *Mismatch PCR RFLP detection of DRD2 Ser311Cys polymorphism and schizophrenia.* *Biochemical and biophysical research communications* 1994;202:757-63.

NANKO, S. Hattori M, Dai XY, Fukuda R and Kazamatsuri H. *DRD2 Ser311/Cys311 polymorphism in schizophrenia.* *Lancet.* 1994 Apr 23;343(8904):1044.

ARINAMI, T. Itokawa M, Aoki J, Shibuya H, Ookubo Y, Iwawaki A, et al. *Further association study on dopamine D2 receptor variant S311C in schizophrenia and affective disorders.* Am J Med Genet 1996;67:133-8.

CHEN, CH. Chien SH and Hwu HG. *No association of dopamine D2 receptor molecular variant Cys311 and schizophrenia in Chinese patients.* American journal of medical genetics 1996;67:418-20.

OHARA, K. Nakamura Y, Xie DW, Ishigaki T, Deng ZL, Tani K, et al. *Polymorphisms of dopamine D2-like (D2, D3, and D4) receptors in schizophrenia.* Biological psychiatry 1996;40:1209-17.

FUJIWARA, Y. Yamaguchi K, Tanaka Y, Tomita H, Shiro Y, Kashihara K, et al. *Polymorphism of dopamine receptors and transporter genes in neuropsychiatric diseases.* Eur Neurol 1997;1:6-10.

HARANO, M. *Ser-311-Cys polymorphism of the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia--an analysis of schizophrenic patients in Fukuoka.* Kurume Med J 1997;44:201-8.

TANAKA, T. Igarashi S, Onodera O, Tanaka H, Fukushima N, Takahashi M, et al. *Lack of association between dopamine D2 receptor gene Cys311 variant and schizophrenia.* Am J Med Genet 1996;67:208-11.

SPURLOCK, G. Williams J, McGuffin P, Aschauer HN, Lenzinger E, Fuchs K, et al. *European Multicentre Association Study of Schizophrenia: a study of the DRD2 Ser311Cys and DRD3 Ser9Gly polymorphisms.* Am J Med Genet 1998;81:24-8.

MORIMOTO, K. Miyatake R, Nakamura M, Watanabe T, Hirao T and Suwaki H. *Delusional disorder: molecular genetic evidence for dopamine psychosis.* Neuropsychopharmacology 2002;26:794-801.

SERRETTI, A. Lattuada E, Lorenzi C, Lilli R and Smeraldi E. *Dopamine receptor D2 Ser/Cys 311 variant is associated with delusion and disorganization symptomatology in major psychoses.* Mol Psychiatry 2000;5:270-4.

HORI, H. Ohmori O, Shinkai T, Kojima H and Nakamura J. *Association analysis between two functional dopamine D2 receptor gene polymorphisms and schizophrenia.* Am J Med Genet 2001;105:176-8.

HIMEI, A. Koh J, Sakai J, Inada Y, Akabame K and Yoneda H. *The influence on the schizophrenic symptoms by the DRD2 Ser/Cys311 and -141C Ins/Del polymorphisms.* Psychiatry Clin Neurosci 2002;56:97-102.

GUPTA, M. Chauhan C, Bhatnagar P, Gupta S, Grover S, Singh PK, et al. *Genetic susceptibility to schizophrenia: role of dopaminergic pathway gene polymorphisms.* Pharmacogenomics 2009;10:277-91.

TSUTSUMI, A. Glatt SJ, Kanazawa T, Kawashige S, Uenishi H, Hokyo A, et al. *The genetic validation of heterogeneity in schizophrenia.* Behav Brain Funct 2011;7:1744-9081.

LAFUENTE, A. Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gasso P, et al. Polymorphism of dopamine D2 receptor (TaqIA, TaqIB, and-141C Ins/Del) and dopamine degradation enzyme (COMT G158A, A-278G) genes and extrapyramidal symptoms in patients with schizophrenia and bipolar disorders. *Psychiatry Res* 2008;161:131-41.

MONAKHOV, M. Golimbet V, Abramova L, Kaleda V and Karpov V. Association study of three polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia in the Russian population. *Schizophrenia research* 2008;100:302-7.

LAFUENTE, A. Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Aparici M, Gasso P, et al. -141C Ins/Del polymorphism of the dopamine D2 receptor gene is associated with schizophrenia in a Spanish population. *Psychiatr Genet* 2008;18:122-7.

DUBERTRET, C. Bardel C, Ramoz N, Martin PM, Deybach JC, Ades J, et al. A genetic schizophrenia-susceptibility region located between the ANKK1 and DRD2 genes. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2010;34:492-9.

KUKRETI, R. Tripathi S, Bhatnagar P, Gupta S, Chauhan C, Kubendran S, et al. Association of DRD2 gene variant with schizophrenia. *Neuroscience letters* 2006;392:68-71.

MO, GH. Lai IC, Wang YC, Chen JY, Lin CY, Chen TT, et al. Support for an association of the C939T polymorphism in the human DRD2 gene with tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophrenia research* 2007;97:302-4.

LUO, PF. Association of Dopamine D2 Receptor Polymorphisms with Paranoid Schizophrenia in the North Chinese Population. Peking Union Medical College, Beijing 2008.

JONSSON, EG. Sillen A, Vares M, Ekholm B, Terenius L and Sedvall GC. Dopamine D2 receptor gene Ser311Cys variant and schizophrenia: association study and meta-analysis. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics* 2003;119B:28-34.

GEJMAN, PV. Sanders AR and Duan J. *The role of genetics in the etiology of schizophrenia.* *Psychiatr Clin North Am* 2010;33:35-66.

SCHWAB, SG. and Wildenauer DB. *Genetics of psychiatric disorders in the GWAS era: an update on schizophrenia.* *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2013;263:013-0450.

GONZÁLEZ, Castro TB. Tovilla-Zarate CA, Hernandez-Diaz Y, Fresan A, Juarez-Rojop IE, Ble-Castillo JL, et al. No association between ApoE and schizophrenia: Evidence of systematic review and updated meta-analysis. *Schizophrenia research* 2015;169:355-68.

GONZÁLEZCastro TB and Tovilla-Zarate CA. "Meta-analysis: a tool for clinical and experimental research in psychiatry". *Nordic journal of psychiatry* 2014;68:243-50.

LI W, Guo. X and Xiao S. Evaluating the relationship between reelin gene variants (rs7341475 and rs262355) and schizophrenia: A meta-analysis. *Neuroscience letters* 2015;609:42-7.

SERRETTI A, Macciardi F and Smeraldi E. Dopamine receptor D2 Ser/Cys311 variant associated with disorganized symptomatology of schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;34:207-10.

ZAHARI Z, Teh LK, Ismail R and Razali SM. *Influence of DRD2 polymorphisms on the clinical outcomes of patients with schizophrenia*. *Psychiatr Genet* 2011;21:183-9.

LIU, ZW, Liu JL, An Y, Zhang L and Wang YM. *Association between Ser311Cys polymorphism in the dopamine D2 receptor gene and schizophrenia risk: a meta-analysis in Asian populations*. *Genet Mol Res* 2012;11:261-70.

SUZUKI, A, Kondo T, Mihara K, Furukori H, Nagashima U, Ono S, et al. *Association between Taq1 a dopamine D2 receptor polymorphism and psychopathology of schizophrenia in Japanese patients*. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2000;24:1105-13.

COMINGS, DE, Muhleman D, Ahn C, Gysin R and Flanagan SD. *The dopamine D2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse*. *Drug Alcohol Depend* 1994;34:175-80.

BLUM, K, Braverman ER, Wood RC, Gill J, Li C, Chen TJ, et al. *Increased prevalence of the Taq I A1 allele of the dopamine receptor gene (DRD2) in obesity with comorbid substance use disorder: a preliminary report*. *Pharmacogenetics* 1996;6:297-30

EL POLIMORFISMO Q192R EN LA PARAOXONASA-1 CONTRIBUYE EN EL DESARROLLO LAS ENFERMEDADES DEL CORAZÓN

**Candelario Rodríguez Pérez
Yazmin Hernández Díaz
Thelma Beatriz González Castro**

I. RESUMEN

La enzima Paraoxonasa-1 (PON1) tiene un rol importante en el sistema antioxidante del organismo; alteraciones en la que están asociados con enfermedades que implican el estrés oxidativo. **OBJETIVO.** En esta revisión, se resume la evidencia del gen PON1 relacionados con la patogénesis de las enfermedades del corazón. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Se realizaron búsquedas en bases de datos electrónicas (PubMed y EBSCO) sin límite de fecha. Todos los artículos seleccionados investigaron el polimorfismo Q192R del gen PON1, centrado en la asociación con enfermedades del corazón. Los criterios de inclusión fueron estudios de casos y controles revisiones sistemáticas sin restricciones en el país de origen. Con estos criterios, se identificaron sesenta y cuatro estudios prospectivos publicados entre 1995 y 2015. **RESULTADOS.** No se encontró asociación significativa entre el polimorfismo del gen PON1 y el riesgo de las enfermedades del corazón. **CONCLUSIÓN.** En este estudio se observó que el riesgo genético de las enfermedades del corazón no se asocia con los polimorfismos del gen PON1. Sin embargo el polimorfismo Q192R ejerce una acción protectora en ciertas poblaciones.

II. INTRODUCCIÓN

La obesidad, diabetes, hipertensión, alcohol y factores genéticos tienen un efecto en la etiología de las enfermedades del corazón. Las enfermedades del corazón (EC) como enfermedad cardiaca coronaria (ECC), enfermedad arterial coronaria (EAC) y el infarto al miocardio (IM) se ha convertido en una fuente importante de morbilidad y mortalidad en diferentes partes del mundo. La susceptibilidad genética a enfermedades del corazón implica contribución de muchos genes implicados en las vías metabólicas en la patogénesis de la aterosclerosis. La prevalencia de las EC varía ampliamente entre las diferentes regiones geográficas y grupos étnicos convirtiendo esta prevalencia en un problema de salud. El gen PON1 se encuentra en los seres humanos en el brazo largo del cromosoma 7 entre q21.3 y q22.1. PON1 es una glicoproteína antioxidante dependiente de calcio con una masa molecular de 43 KDa y en el suero se encuentra en HDL [1, 2]. La paraoxonasa-1(PON1) fue inicialmente descrita como una enzima destoxicante,

debido a su capacidad de hidrolizar el paraoxón, producto metabólico del paratión, el cual se utiliza como insecticida. Además PON1 es una enzima de importancia debido a su capacidad para eliminar lipoperóxidos. Se han descrito varios polimorfismos dentro de la secuencia del gen PON1, uno de ellos situado en el locus 192 y que comprende los alelos Q y R, en particular la isoenzima que presenta una glutamina en posición Q192, posee una baja actividad para la hidrólisis del paraoxón, comparada con la isoforma que contiene una arginina en esa misma posición 192R.[3] Algunos estudios han demostrado que la carga genética parece ser determinante en la contribución del polimorfismo en la posición 192R de la PON1 como un factor de riesgo para las enfermedades del corazón. El objetivo de esta revisión sistemática es tener una evidencia científica más actualizada, útil y disponible, sobre la asociación del polimorfismo Q192R del gen PON1 y la susceptibilidad desarrollar enfermedades del corazón.

III. MATERIALES Y MÉTODOS

Para buscar todos los estudios que investigaron la asociación del polimorfismo PON1 con el riesgo de EC se realizó una búsqueda sistemática en bases de datos electrónicas: PubMed y EBSCO. La selección de Artículo se llevó a cabo antes de julio del año 2016, Los estudios incluidos se limitan a casos y controles en seres humanos, y para revistas en idioma Inglés. Los términos de búsqueda incluyen: ("La paraoxonasa 1" o "PON1") y ("polimorfismo Q192R") y ("enfermedad cardíaca" o "enfermedad coronaria" o "enfermedad de la arteria coronaria" o "infarto de miocardio"). También se realizó una búsqueda manual para encontrar otros artículos potenciales con base en las referencias identificadas en los artículos individuales.

III.I. Criterio de selección

Todos los artículos que participan en la actividad enzimática PON y/o polimorfismos del gen PON fueron seleccionados. La selección se centró en la relación con los siguientes: (1) investigaron la asociación de los polimorfismos PON1 con enfermedades del corazón (2) en el estudio se incluyeron pacientes con diagnóstico de alguna enfermedad del corazón (3) el estudio utilizó sujetos sanos como controles (4) proporcionaron datos suficientes sobre la distribución del alelo en pacientes y controles (5) el estudio fue escrita en Inglés (6) el estudio se ha publicado en revistas revisadas por pares. Los criterios de exclusión fueron: (1) ninguna población de control (2) comentarios, artículos de revisión, meta-análisis, o artículos con solamente un resumen.

III.II. Extracción de datos

Los datos que se extrajeron, fueron agruparon sobre la base de un protocolo estándar que incluye los siguientes elementos: el año de publicación del artículo, el apellido del primer autor, la ubicación geográfica, el diseño de estudio, el número total de casos y controles, con una media de edad, género, las frecuencias alélicas y método de genotipificación [3].

IV. RESULTADOS

IV.I. *identificación de los estudios*

En la búsqueda electrónica inicial de las bases de datos mencionadas anteriormente se identificó 308 artículos publicados. El proceso de selección se representa en la Figura 1. Después de la exclusión de los artículos duplicados (n =206) y con 22 contribuciones consideradas de ningún interés en base a los títulos y 16 por no ser estudios de casos y control, la selección se redujo a 64 artículos de texto que califican nuestros estrictos criterios de selección en esta revisión sistemática. Establecimos una base de datos de la información extraída de cada artículo elegible (Tabla 1).

IV.II. *Asociación de polimorfismo Q192R y el riesgo a las enfermedades del corazón*

Un total de 64 estudios con 53,112 sujetos de los cuales 19,715 fueron pacientes y 33,397 controles se estudiaron para el análisis en conjunto del polimorfismo Q192R. En general, los estudios realizados no mostraron asociación significativa entre el polimorfismo Q192R del gen PON1 y el riesgo de enfermedades del corazón. [4] Sin embargo, en el análisis de la estratificación por tipo de diagnóstico, un riesgo significativamente menor de enfermedad coronaria e infarto al miocardio fue identificado [5].

IV III. *PON: Polimorfismos genéticos y EAC.*

En las enfermedades de las arterias coronarias, las personas con un alelo Q tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollo de la enfermedad Se encontró que la influencia del polimorfismos genéticos de PON en EAC no se observó de forma general. Se encontraron reportes de varios estudios que sus resultados mantenían asociaciones entre uno o más polimorfismos de los genes PON contra la enfermedad [6-9]. La asociación más fuerte que se encontró con el polimorfismo Q192R de PON1, se refiere concretamente un papel protector del alelo 192Q y un efecto deletéreo del alelo 192R [6, 9, 10]. Sin embargo, otros estudios informaban resultados contradictorios [8] en la que el alelo 192Q fue más frecuente en los pacientes con EAC, en contradicción con los otros estudios.

IV. DISCUSIÓN

El aumento de la peroxidación de lípidos está asociado con una progresión de las enfermedades del corazón; sin embargo, las lipoproteínas de alta densidad (HDL protectoras) juegan un papel importante en el desarrollo de la enfermedad debido a sus propiedades antioxidantes. La principal enzima antioxidante transportada por las HDL es PON1. El gen que codifica para la paraoxonasa se ha clonado y secuenciado, por lo tanto, se han identificado varios polimorfismo en su secuencia. El polimorfismo Q192R se ha asociado con cambios en la protección contra la peroxidación de lípidos y con un riesgo alterado de enfermedades del corazón.

Los estudios de la enzima PON requieren metodología compleja, ya que las pequeñas diferencias metodológicas pueden dar resultados contradictorios. Las diferencias

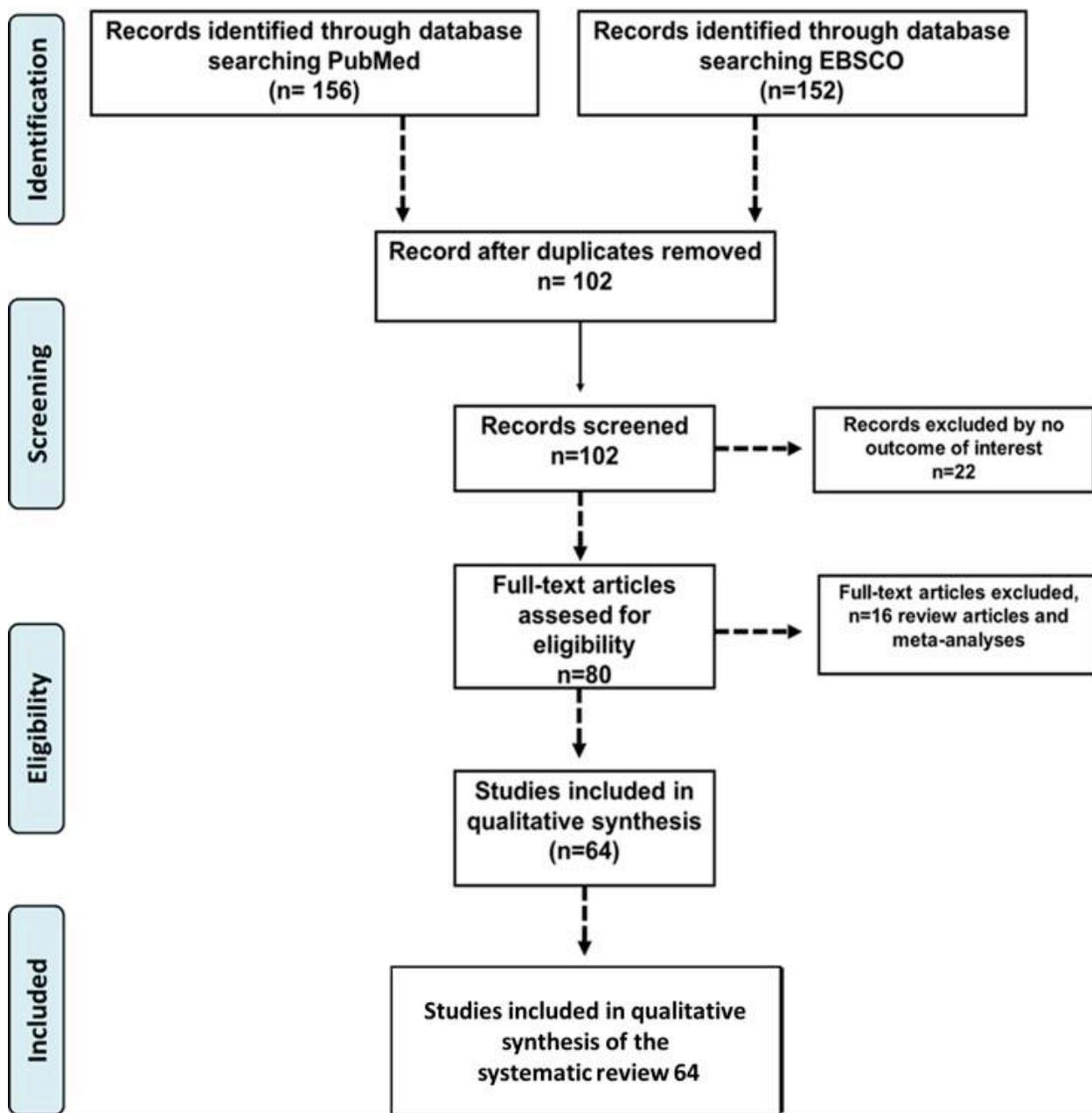


Diagrama de flujo del proceso de la selección de estudios.

entre los métodos, por lo tanto, pueden estar relacionados con la estructura y composición de las partículas de HDL causados por el proceso de la enfermedad.

Nuestra revisión evaluó sistemáticamente la asociación entre polimorfismos Q192R del gen PON1 y el riesgo de enfermedades del corazón en base a una muestra de gran tamaño (19.715 casos y controles 33,397) y diferentes grupos de población. Lo que hace más completo los estudios previamente publicados.

AUTOR	AÑO	ETNICIDAD	DIAGNÓSTICO	MÉTODO DE GENOTIPIFICACION	TAMAÑO DE LA MUESTRA		ALELOS				GÉNERO	
					CASOS	CONTROL	CASOS		CONTROL		CASOS	CONTROL
							Q	R	Q	R		
Serrato, M. [11]	1995	Americano	EAC	PCR	223	247	251	195	339	155	158/65	104/143
Antikainen, M. [12]	1996	Europeo	EAC	PCR	380	169	562	198	249	89	380/0	78/91
Suehiro, T. [13]	1996	Asiático	ECC	PCR-RFLP	134	252	107	161	192	312	86/48	132/120
Herrmann, S. M. [14]	1996	Europeo	IM	PCR-ASO	642	701	882	402	989	413	642/0	701/0
Suehiro, T. [13]	1996	Asiático	IM	PCR-RFLP	91	252	73	109	192	312	-	132/120
Zama, T. [15]	1997	Americano	EAC	PCR	75	115	39	111	95	135	-	-
Odawara, M. [16]	1997	Asiático	ECC	PCR	42	122	26	58	103	141	22/20	67/55
Ombres, D. [17]	1998	Europeo	EAC-IM	PCR	472	204	657	287	296	112	330/142	-
Patl, N. [18]	1998	Asiático	EAC	PCR	120	80	130	110	132	28	-	-
Sanghera, D. K. [9]	1998	Asiático	ECC	PCR	157	190	169	145	258	122	115/14	144/45
Pfohl, M. [19]	1999	Europeo	EAC	PCR	170	119	223	117	176	60	-	-
Hasselwander, O. [20]	1999	Europeo	EAC	PCR-RFLP	103	388	144	62	534	242	70/33	234/154
Ayub, A. [21]	1999	Europeo	IM	PCR-RFLP	50	48	69	31	76	20	38/12	37/11
Imai, Y. [22]	2000	Asiático	EAC	PCR-RFLP	210	431	107	313	300	562	184/26	321/110
Aynacloglu, A. S. [23]	2000	Asiático	EAC	PCR-RFLP	96	105	120	72	145	65	74/22	77/28
Heijmans, B. T. [24]	2000	Europeo	ECC	PCR	364	250	437	171	358	142	115/249	139/111
Sen-Banerjee, S. [25]	2000	Americano	IM	PCR-RFLP	492	518	717	267	784	252	251/241	254/264
Aubo, C. [26]	2000	Europeo	IM	PCR	156	310	228	84	431	189	140/16	262/48
Osei-Hyiaman, D. [27]	2001	Asiático	EAC	PCR	201	231	315	87	406	56	121/80	135/96
Mackness, B. [28]	2001	Europeo	ECC	PCR-RFLP	417	282	594	240	414	150	302/115	147/135
Senti, M. [29]	2001	Europeo	IM	PCR	280	396	387	173	551	241	253/27	264/132
Turban, S. [30]	2001	Americano	IM	PCR-RFLP	13	301	21	5	415	187	-	-
Scacchi, R. [31]	2002	Europeo	EAC	PCR	200	643	308	92	976	310	144/56	286/357
Ferró, N. [32]	2002	Europeo	IM	PCR-RFLP	215	215	297	133	305	125	215/0	215/0
Yamada, Y. [33]	2002	Asiático	IM	PCR	1035	1168	1367	703	1566	770	-	-
Zee, R. Y. [34]	2003	Europeo	EAC	PCR-RFLP	347	437	496	188	627	247	305/37	382/59
Kuremoto, K. [35]	2003	Asiático	EAC	PCR-RFLP	124	55	109	139	35	75	124/0	55/0
Robertson, K. [36]	2003	Europeo	ECC	PCR-RFLP	184	2424	269	99	3438	1410	184/0	2424/0
Wang, X. [8]	2003	Asiático	IM	PCR-RFLP	474	475	378	570	334	616	474/0	475/0
Oliveira, S. A. [7]	2004	Americano	EAC	PCR-RFLP	351	376	484	218	494	258	232/119	244/132
Lacinski, M. [37]	2004	Europeo	EAC	PCR-RFLP	51	60	84	18	88	32	40/11	35/25
Tobin, M. D. [38]	2004	Europeo	IM	PCR-RFLP	547	505	788	306	733	277	372/175	313/192
Lacinski, M. [37]	2004	Europeo	IM	PCR-RFLP	73	60	100	46	88	32	57/16	35/25
Martinelli, N. [39]	2005	Europeo	EAC	PCR	642	273	906	378	388	158	520/122	187/86
Kerkeni, M. [40]	2006	Africano	EAC	PCR-RFLP	100	120	155	45	195	45	74/26	87/33
Blatter Garin, M. C. [5]	2006	Europeo	EAC	PCR	710	199	1038	382	265	133	564/146	100/99
Ameno, K. [41]	2006	Asiático	ECC	PCR-RFLP	81	84	85	77	79	89	-	-
Baum, L. [42]	2006	Asiático	IM	PCR	231	310	167	295	265	355	189/42	144/166
Rios, D. L. [43]	2007	Americano	EAC	PCR-RFLP	296	141	369	223	189	93	196/100	65/76
Rios, D. L. [43]	2007	Africano	EAC	PCR-RFLP	148	127	165	131	130	124	99/49	56/71
Saeed, M. [6]	2007	Asiático	IM	PCR-RFLP	203	349	252	154	469	229	153/58	258/112
Balcerzyk, A. [44]	2008	Europeo	EAC	PCR-RFLP	178	180	278	78	243	117	117/61	128/52
Özkök, E. [45]	2008	Asiático	EAC	PCR-RFLP	139	119	144	134	164	74	110/29	86/33
Bhattacharyya, T. [46]	2008	Americano	EAC	Taqman	962	405	1332	592	529	281	-	-
Gamboa, R. [47]	2008	Americano	ECC	PCR	155	155	171	139	178	132	66/89	71/84
Birjmojun, R. S. [48]	2009	Europeo	EAC	AS-PCR	1091	2116	1583	599	3031	1201	655/436	1270/846
Agrawal, S. [49]	2009	Asiático	EAC	PCR-RFLP	275	195	280	270	224	166	244/0	163/0
Kaman, D. [50]	2009	Asiático	EAC	PCR-RFLP	277	92	348	206	127	57	188/89	54/38
Koubaa, N. [51]	2009	Africano	EAC	MULTIPLIX PCR	91	118	134	48	187	49	64/27	59/59
Aydin, M. [52]	2009	Asiático	EAC	PCR	218	131	210	226	169	93	-	-
Mukamal, K. J. [53]	2009	Americano	IM	Taqman	488	984	699	277	1400	568	263/243	528/490
Itar, M. C. [54]	2009	Americano	IM	PCR-RFLP	386	604	460	312	700	508	228/158	186/418
Mohamed, R. H. [55]	2010	Asiático-africano	EAC	PCR	150	50	92	208	63	37	119/31	26/24
Lakshmy, R. [10]	2010	Asiático	IM	PCR-RFLP	124	221	154	94	316	126	108/16	169/25
Gupta, N. [56]	2011	Asiático	EAC	PCR-RFLP	350	300	424	276	444	156	286/64	151/149
Luu, H. N. [57]	2011	Americano	ECC	TaqMan	1469	8501	2007	851	12036	4966	-	-
Luu, H. N. [57]	2011	African-Americano	ECC	TaqMan	440	3150	282	598	2174	4126	-	-
Einoamany, M. F. [58]	2012	Asiático-africano	EAC	PCR-RFLP	95	85	95	95	131	39	69/26	63/22
Bayrak, A. [4]	2012	Asiático	EAC	PCR-RFLP	102	106	143	61	156	56	88/40	60/82
Hassan, M. A. [59]	2013	Asiático	EAC	PCR-RFLP	121	108	137	105	157	59	71/50	40/68
Kang, Y. H. [60]	2013	Asiático	EAC	TaqMan	515	537	674	356	700	374	449/66	375/162
Hampe, M. H. [61]	2014	Asiático	EAC	PCR	60	60	72	48	72	48	31/29	31/29
El-Lebedy, D. [62]	2014	Asiático-africano	EAC	TaqMan	134	50	179	89	78	22	88/46	27/23
Rahman, M. F. [63]	2014	Asiático-africano	IM	PCR-RFLP	102	72	128	76	114	30	66/36	59/13
Han, Y. [64]	2015	Asiático	ECC	GWAS	688	1226	456	920	808	1644	445/243	776/450
Bounafaa, A. [65]	2015	Africano	SAC	PCR	205	100	293	117	151	49	125/80	52/48

Características incluidas en el estudio del polimorfismo Q192R del gen PON1; EAC, Enfermedad Arterial coronaria; IM, Infarto al Miocardio; ECC, Enfermedad Cardíaca Coronaria; SAC, Síndrome Agudo Coronario.

VI. CONCLUSIÓN

Esta revisión sistemática complementa nuestro conocimiento del rol que desempeñan el polimorfismo genético de la enzima paraoxonasa PON, el cual tiene un efecto protector cuando se presenta el alelo 192Q y un efecto deletéreo del alelo 192R el cual contribuye a la patogenia de las enfermedades del corazón. Proponemos la implementación de estudio con muestras de mayor tamaño para analizar polimorfismos genéticos de PON1, PON-2 y PON3.

VII. REFERENCIAS

SORENSEN, R.C., et al., *The genetic mapping and gene structure of mouse paraoxonase/arylesterase*. Genomics, 1995. 30(3): p. 431-8.

PRIMO-Parmo, S.L., et al., *The human serum paraoxonase/arylesterase gene (PON1) is one member of a multigene family*. Genomics, 1996. 33(3): p. 498-507.

CAMPS, J., J. Marsillach, and J. Joven, *The paraoxonases: role in human diseases and methodological difficulties in measurement*. Crit Rev Clin Lab Sci, 2009. 46(2): p. 83-106.

BAYRAK, A., et al., *Serum PON-1 activity but not Q192R polymorphism is related to the extent of atherosclerosis*. J Atheroscler Thromb, 2012. 19(4): p. 376-84.

BLATTER, Garin. M.C., X. Moren, and R.W. James, *Paraoxonase-1 and serum concentrations of HDL-cholesterol and apoA-I*. J Lipid Res, 2006. 47(3): p. 515-20.

SAEED, M., et al., *Interactions and associations of paraoxonase gene cluster polymorphisms with myocardial infarction in a Pakistani population*. Clin Genet, 2007. 71(3): p. 238-44.

OLIVEIRA, S.A., et al., *PON1 M/L55 mutation protects high-risk patients against coronary artery disease*. Int J Cardiol, 2004. 94(1): p. 73-7.

WANG, X., et al., *Extensive association analysis between polymorphisms of PON gene cluster with coronary heart disease in Chinese Han population*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. 23(2): p. 328-34.

SANGHERA, D.K., et al., *DNA polymorphisms in two paraoxonase genes (PON1 and PON2) are associated with the risk of coronary heart disease*. Am J Hum Genet, 1998. 62(1): p. 36-44.

LAKSHMY, R., et al., *Paraoxonase gene Q192R & L55M polymorphisms in Indians with acute myocardial infarction & association with oxidized low density lipoprotein*. Indian J Med Res, 2010. 131: p. 522-9.

SERRATO, M. and A.J. Marian, *A variant of human paraoxonase/arylesterase (HUMPONA) gene is a risk factor for coronary artery disease*. J Clin Invest, 1995. 96(6): p. 3005-8.

ANTIKAINEN, M., et al., *The Gln-Arg191 polymorphism of the human paraoxonase gene (HUMPONA) is not associated with the risk of coronary artery disease in Finns*. J Clin Invest, 1996. 98(4): p. 883-5.

- SUEHIRO, T., et al., *Paraoxonase gene polymorphism in Japanese subjects with coronary heart disease*. International Journal of Cardiology, 1996. 57(1): p. 69-73.
- HERRMANN, S.M., et al., *The Gln/Arg polymorphism of human paraoxonase (PON 192) is not related to myocardial infarction in the ECTIM Study*. Atherosclerosis, 1996. 126(2): p. 299-303.
- ZAMA, T., et al., *A 192Arg variant of the human paraoxonase (HUMPONA) gene polymorphism is associated with an increased risk for coronary artery disease in the Japanese*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1997. 17(12): p. 3565-9.
- ODAWARA, M., Y. Tachi, and K. Yamashita, *Paraoxonase polymorphism (Gln192-Arg) is associated with coronary heart disease in Japanese noninsulin-dependent diabetes mellitus*. J Clin Endocrinol Metab, 1997. 82(7): p. 2257-60.
- OMBRES, D., et al., *The gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene is not associated with coronary artery disease in italian patients*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1998. 18(10): p. 1611-6.
- PATI, N. and U. Pati, *Paraoxonase gene polymorphism and coronary artery disease in Indian subjects*. Int J Cardiol, 1998. 66(2): p. 165-8.
- PFOHL, M., et al., *Paraoxonase 192 Gln/Arg gene polymorphism, coronary artery disease, and myocardial infarction in type 2 diabetes*. Diabetes, 1999. 48(3): p. 623-7.
- HASSELWANDER, O., et al., *Paraoxonase polymorphisms are not associated with cardiovascular risk in renal transplant recipients*. Kidney Int, 1999. 56(1): p. 289-98.
- AYUB, A., et al., *Serum paraoxonase after myocardial infarction*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1999. 19(2): p. 330-5.
- IMAI, Y., et al., *Evidence for association between paraoxonase gene polymorphisms and atherosclerotic diseases*. Atherosclerosis, 2000. 149(2): p. 435-42.
- AYNACIOGLU, A.S. and Y. Kepekci, *The human paraoxonase Gln-Arg192 (Q/R) polymorphism in turkish patients with coronary artery disease*. Int J Cardiol, 2000. 74(1): p. 33-7.
- HEIJMANS, B.T., et al., *Common paraoxonase gene variants, mortality risk and fatal cardiovascular events in elderly subjects*. Atherosclerosis, 2000. 149(1): p. 91-7.
- SEN Banerjee, S., X. Siles, and H. Campos, *Tobacco smoking modifies association between Gln-Arg192 polymorphism of human paraoxonase gene and risk of myocardial infarction*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. 20(9): p. 2120-6.
- AUBO, C., et al., *Risk of myocardial infarction associated with Gln/Arg 192 polymorphism in the human paraoxonase gene and diabetes mellitus*. The REGICOR Investigators. Eur Heart J, 2000. 21(1): p. 33-8.
- OSEI Hyiaman, D., et al., *Coronary artery disease risk in Chinese type 2 diabetics: is there a role for paroxonase 1 gene (Q192R) polymorphism?* Eur J Endocrinol, 2001. 144(6): p. 639-44.

MACKNESS, B., et al., *Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype?* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. 21(9): p. 1451-7.

SENTI, M., et al., *Paraoxonase1-192 polymorphism modulates the nonfatal myocardial infarction risk associated with decreased HDLs.* *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2001. 21(3): p. 415-20.

TURBAN, S., et al., *A prospective study of paraoxonase gene Q/R192 polymorphism and severity, progression and regression of coronary atherosclerosis, plasma lipid levels, clinical events and response to fluvastatin.* *Atherosclerosis*, 2001. 154(3): p. 633-40.

SCACCHI, R., et al., *Different pattern of association of paraoxonase Gln192-->Arg polymorphism with sporadic late-onset Alzheimer's disease and coronary artery disease.* *Neurosci Lett*, 2003. 339(1): p. 17-20.

FERRE, N., et al., *Paraoxonase Gln-Arg(192) and Leu-Met(55) gene polymorphisms and enzyme activity in a population with a low rate of coronary heart disease.* *Clin Biochem*, 2002. 35(3): p. 197-203.

YAMADA, Y., et al., *Prediction of the risk of myocardial infarction from polymorphisms in candidate genes.* *N Engl J Med*, 2002. 347(24): p. 1916-23.

ZEE, R.Y., et al., *Lipid metabolism and occurrence of post-percutaneous transluminal coronary angioplasty restenosis: role of cholesteryl ester transfer protein and paraoxonase/arylesterase.* *J Thromb Haemost*, 2003. 1(6): p. 1202-7.

KUREMOTO, K., et al., *R/R genotype of human paraoxonase (PON1) is more protective against lipoprotein oxidation and coronary artery disease in Japanese subjects.* *J Atheroscler Thromb*, 2003. 10(2): p. 85-92.

ROBERTSON, K.S., et al., *Human paraoxonase gene cluster polymorphisms as predictors of coronary heart disease risk in the prospective Northwick Park Heart Study II.* *Biochim Biophys Acta*, 2003. 1639(3): p. 203-12.

LACINSKI, M., et al., *Determinants of homocysteine-thiolactonase activity of the paraoxonase-1 (PON1) protein in humans.* *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2004. 50(8): p. 885-93.

TOBIN, M.D., et al., *Genotypes and haplotypes predisposing to myocardial infarction: a multilocus case-control study.* *Eur Heart J*, 2004. 25(6): p. 459-67.

MARTINELLI, N., et al., *Interaction between metabolic syndrome and PON1 polymorphisms as a determinant of the risk of coronary artery disease.* *Clin Exp Med*, 2005. 5(1): p. 20-30.

KERKENI, M., et al., *Hyperhomocysteinemia, paraoxonase activity and risk of coronary artery disease.* *Clin Biochem*, 2006. 39(8): p. 821-5.

AMENO, K., et al., *Autopsy and postmortem examination case study on genetic risk factors for cardiac death: polymorphisms of endothelial nitric oxide synthase gene Glu298Asp*

variant and T-786C mutation, human paraoxonase 1 (PON1) gene and alpha2beta-adrenergic receptor gene. *Vojnosanit Pregl*, 2006. 63(4): p. 357-61; discussion 362-3.

BAUM, L., et al., Paraoxonase 1 gene Q192R polymorphism affects stroke and myocardial infarction risk. *Clin Biochem*, 2006. 39(3): p. 191-5.

RIOS, D.L., et al., Paraoxonase 1 gene polymorphisms in angiographically assessed coronary artery disease: evidence for gender interaction among Brazilians. *Clin Chem Lab Med*, 2007. 45(7): p. 874-8.

BALCERZYK, A., I. Zak, and J. Krauze, Protective effect of R allele of PON1 gene on the coronary artery disease in the presence of specific genetic background. *Dis Markers*, 2008. 24(2): p. 81-8.

OZKOK, E., et al., Combined impact of matrix metalloproteinase-3 and paraoxonase 1 55/192 gene variants on coronary artery disease in Turkish patients. *Med Sci Monit*, 2008. 14(10): p. CR536-42.

BHATTACHARYYA, T., et al., Relationship of paraoxonase 1 (PON1) gene polymorphisms and functional activity with systemic oxidative stress and cardiovascular risk. *JAMA*, 2008. 299(11): p. 1265-76.

GAMBOA, R., et al., Low paraoxonase and arylesterase plasma activities in Mexican patients with coronary artery disease. *Arch Cardiol Mex*, 2008. 78(4): p. 360-8.

BIRJMOHUN, R.S., et al., Both paraoxonase-1 genotype and activity do not predict the risk of future coronary artery disease; the EPIC-Norfolk Prospective Population Study. *PLoS One*, 2009. 4(8): p. e6809.

AGRAWAL, S., et al., Paraoxonase 1 gene polymorphisms contribute to coronary artery disease risk among north Indians. *Indian J Med Sci*, 2009. 63(8): p. 335-44.

KAMAN, D., et al., A preliminary study of human paraoxonase and PON 1 L/M55-PON 1 Q/R 192 polymorphisms in Turkish patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Funct*, 2009. 27(2): p. 88-92.

KOUBAA, N., et al., Association of homocysteine thiolactonase activity and PON1 polymorphisms with the severity of acute coronary syndrome. *Clin Biochem*, 2009. 42(9): p. 771-6.

AYDIN, M., et al., Association of genetic variants in Methylenetetrahydrofolate Reductase and Paraoxonase-1 genes with homocysteine, folate and vitamin B12 in coronary artery disease. *Mol Cell Biochem*, 2009. 325(1-2): p. 199-208.

MUKAMAL, K.J., et al., Paraoxonase 1 polymorphisms and risk of myocardial infarction in women and men. *Circ J*, 2009. 73(7): p. 1302-7.

IZAR, M.C., et al., Association of lipoprotein lipase D9N polymorphism with myocardial infarction in type 2 diabetes: the genetics, outcomes, and lipids in type 2 diabetes (GOLD) study. *Atherosclerosis*, 2009. 204(1): p. 165-70.

MOHAMED, R.H., et al., *The relationship between paraoxonase1-192 polymorphism and activity with coronary artery disease*. Clin Biochem, 2010. 43(6): p. 553-8.

GUPTA, N., et al., *Paraoxonase 1 (PON1) polymorphisms, haplotypes and activity in predicting cad risk in North-West Indian Punjabis*. PLoS One, 2011. 6(5): p. e17805.

LUU, H.N., et al., *Interaction of folate intake and the paraoxonase Q192R polymorphism with risk of incident coronary heart disease and ischemic stroke: the atherosclerosis risk in communities study*. Ann Epidemiol, 2011. 21(11): p. 815-23.

ELNOAMANY, M.F., et al., *Paraoxonase 1 gene (Gln192-Arg) polymorphism and the risk of coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus*. The Egyptian Heart Journal, 2012. 64(2): p. 55-62.

HASSAN, M.A., et al., *The Q192R polymorphism of the paraoxonase 1 gene is a risk factor for coronary artery disease in Saudi subjects*. Mol Cell Biochem, 2013. 380(1-2): p. 121-8.

KANG, Y.H., et al., *Association of PON1 genotype and haplotype with susceptibility to coronary artery disease and clinical outcomes in dual antiplatelet-treated Han Chinese patients*. Eur J Clin Pharmacol, 2013. 69(8): p. 1511-9.

HAMPE, M.H. and M.R. Mogarekar, *Paraoxonase1, its Q192R polymorphism and HDL-cholesterol in relation to intensive cardiac care unit stay in ischemic heart disease*. Indian J Hum Genet, 2014. 20(1): p. 51-8.

EL Lebedy, D., et al., *Paraoxonase-1 gene Q192R and L55M polymorphisms and risk of cardiovascular disease in Egyptian patients with type 2 diabetes mellitus*. J Diabetes Metab Disord, 2014. 13(1): p. 124.

RAHMAN, M.F., et al., *Addressing the link between paraoxonase-1 gene variants and the incidence of early onset myocardial infarction*. Arch Med Sci, 2015. 11(3): p. 513-20.

HAN, Y., et al., *Interaction effects between Paraoxonase 1 variants and cigarette smoking on risk of coronary heart disease in a Singaporean Chinese population*. Atherosclerosis, 2015. 240(1): p. 40-5.

BOUNAFAA, A., et al., *Association between Paraoxonase 1 (PON1) Polymorphisms and the Risk of Acute Coronary Syndrome in a North African Population*. PLoS One, 2015. 10(8): p. e0133719.

SINTESIS DE CICLOS DE COMBUSTION INDIRECTA CLC3 CON CAPTURA DE CO2 ACOPLADOS A SISTEMAS DE GENERACION DE POTENCIA

Moisés Abraham Petriz Prieto^{1*}
David Guerrero Zárate¹
Esveidi Montserrat Valdovinos García¹
José Alberto Lumbreras Pacheco¹

I. RESUMEN

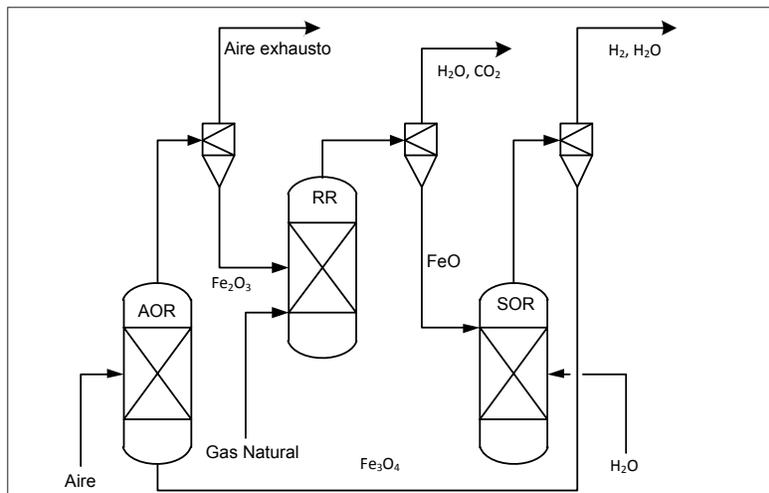
Se analizan las diferencias de rendimiento energético que se presentan entre un ciclo combinado de gas natural (NG-CC, Natural Gas Combined Cycle), y un sistema de combustión indirecta CLC3 (Chemical Looping Combustion 3 Reactors) acoplado a un sistema de generación de potencia con turbinas de aire húmedo (HAT). La finalidad de ambos procesos es la generación de potencia. El primero de ellos ha sido ampliamente usado en el área de producción de energía eléctrica, mientras que el segundo es todavía un proceso conceptual con el mismo fin que lleva implícita la separación del CO₂ para su posterior captura. Se comparan en este documento dos posibles configuraciones del CLC3-HAT, con y sin compresión de CO₂ en contra del rendimiento entregado por un NG-CC. Se analizan cada una de estas configuraciones a diferentes condiciones de presión (10, 20, 30 bar) de combustión (NG-CC) o de reacción (CLC-CC), así como diferentes temperaturas de entrada (TIT) a la turbina de gas (1050, 1200, 1350 °C). Los resultados indican un mayor aprovechamiento energético en los ciclos que emplean CLC3-HAT en relación a los que emplean NG-CC y mayor desempeño a medida que aumenta la TIT. Por otro lado, se obtuvo mejor rendimiento energético en los esquemas CLC3-HAT a medida que se incrementa la presión del sistema de reacción, tendencia distinta a la que muestra el sistema NG-CC.

II. INTRODUCCIÓN

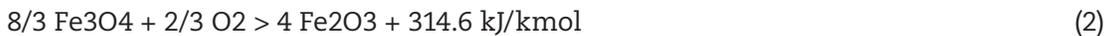
En la actualidad, la forma más común de generar energía eléctrica a partir de combustibles fósiles es a través de su combustión en plantas de ciclo combinado [1]. Sin embargo, el empleo de combustibles fósiles inherentemente contribuye a la generación de CO₂, el cual es un conocido gas de efecto invernadero. Por lo anterior, se han propuesto diversas alternativas para atenuar la generación de CO₂ en el proceso de combustión [2]. Una de las más prometedoras es el empleo de sistemas de combustión indirecta (CLC, "Chemical Looping"). Dicha tecnología se basa en llevar a cabo la combustión en dos reactores separados (reactores de oxidación y reducción), mediante el uso de un metal que hace las veces de un intermediario acarreador de oxígeno. Con la ayuda del acarreador se obtienen corrientes separadas de aire exhausto y CO₂, por lo que el costo debido a la separación posterior de CO₂ se vuelve prácticamente inexistente.

II.1 Tecnología del sistema CLC3

El sistema CLC3 es una versión del CLC propuesta por Lozza et al.[3]. La idea de esta versión es llevar a cabo la separación del CO₂ al mismo tiempo que se produce H₂ aprovechando los múltiples estados de oxidación del acarreador de oxígeno. El CLC3 está compuesto por tres reactores de lecho fluidizado (uno de reducción y dos de oxidación), el acarreador de oxígeno, y corrientes de entrada de aire, combustible y vapor de agua. (Ver Figura 1). El CLC3 fue desarrollado con el objetivo de incrementar la temperatura del aire exhausto al usar un combustible libre de carbón (el H₂). En este caso, el acarreador de oxígeno es óxido de hierro. Mediante el empleo de dicho óxido es que es posible agregar un tercer reactor en el que el FeO puede ser oxidado al reducir H₂O y producir una corriente de H₂ [3]. La oxidación del hierro se lleva a cabo en dos etapas. En la primera, el óxido de hierro se alimenta en su forma más reducida, FeO (la única capaz de reaccionar con vapor de agua) y es oxidado a magnetita (Fe₃O₄) en el Reactor de Oxidación con Vapor (SOR) convirtiendo parcialmente H₂O a H₂ de acuerdo a la reacción (1). La oxidación del hierro a Fe₂O₃ es entonces completada en el Reactor de Oxidación con Aire (AOR) de acuerdo a la ecuación (2). En el Reactor de Reducción (RR), el Fe₂O₃ es finalmente reducido a FeO con el gas natural, ecuación (3), con lo que se cierra el ciclo de oxidación-reducción.



Concepto del CLC3 propuesto por Lozza et al. (2006)

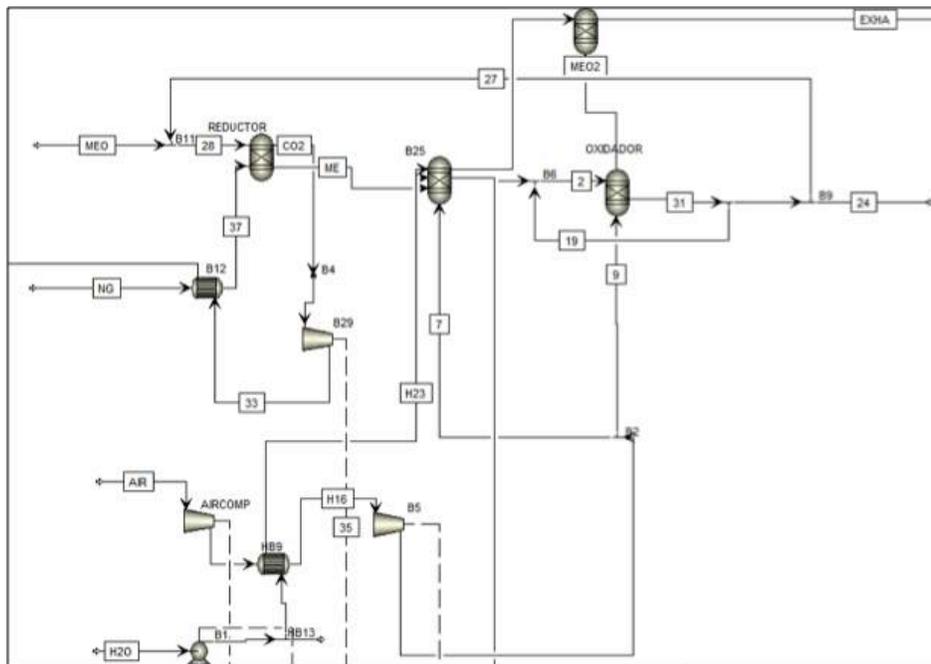


cabo el secuestro de CO₂ producto de la combustión y llevarlo hasta condiciones en que pueda ser empleado como un subproducto de valor agregado, es decir 100 comprimido hasta 100 bar.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Para realizar el presente trabajo se analizó el sistema de combustión indirecta CLC3. Como acarreador de oxígeno se emplearon compuestos en base a Fe y soportados en óxido de aluminio. El ciclo de turbinas que se empleó es un ciclo con turbinas de aire húmedo (HAT) y se incluyó un sistema de compresión de la corriente de CO₂ para entregarlo a 100 bar. El sistema CLC3 simple emplea tres reactores independientes y un metal que funciona como intermediario acarreador de oxígeno. Con la ayuda de este se obtienen corrientes separadas de aire exhausto y CO₂. La oxidación del hierro se lleva a cabo en dos etapas. Para analizar el efecto de la presión del sistema de reacción se analizaron tres niveles de presión (10, 20 y 30 bar) y se combinaron con tres niveles de temperatura de entrada a turbina (TIT), es decir, se realizaron 9 simulaciones para cada caso de estudio. De manera análoga se realizaron otras 9 simulaciones a esas mismas condiciones para un ciclo combinado simple (NG-CC). El análisis de los esquemas generados se realiza mediante el empleo del simulador ASPEN Plus 7.2, ver Figura 3.

Se utilizó aire como fuente de oxígeno y gas natural como combustible, con las características proporcionadas en [6]. El rendimiento energético de los esquemas analizados se expresa como un porcentaje del poder calorífico del combustible (LHV).

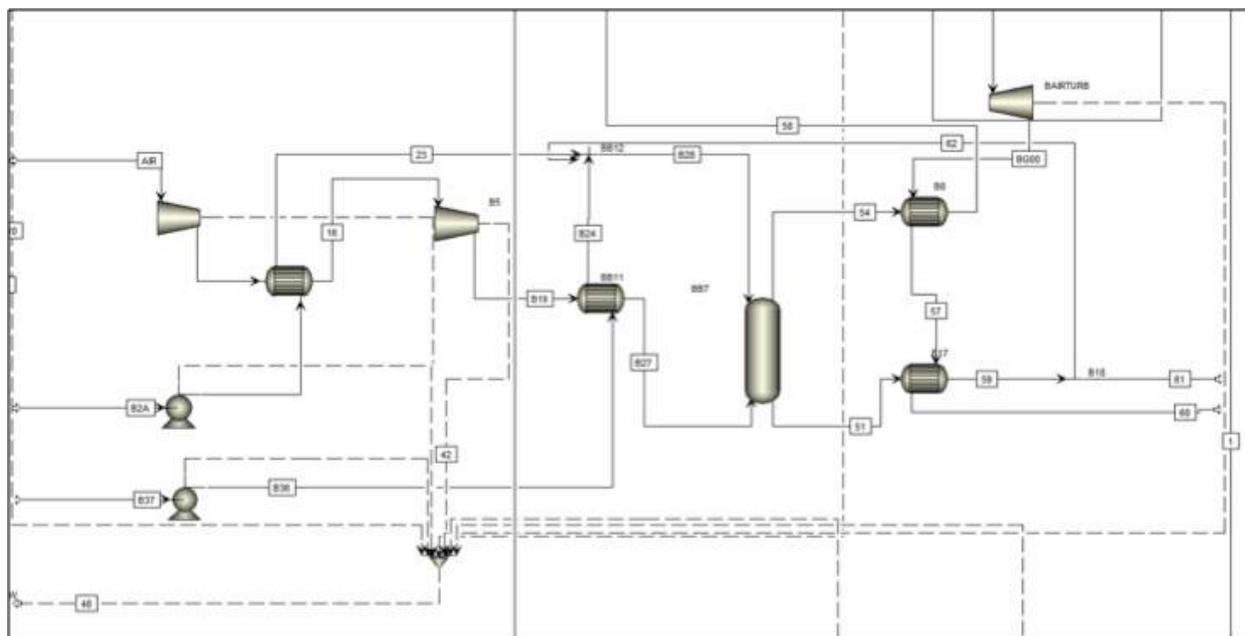


Simulación del esquema CLC3 en ASPEN PLUS

El ciclo HAT (ver Figura 4) se simuló empleando dos intercambiadores de calor. El primero de ellos funciona como economizador, y se encarga de recuperar la energía de la corriente de exhausto proveniente del segundo intercambiador, el cual funciona como sobrecalentador de la corriente proveniente del humidificador. El humidificador se simula como una torre de platos sin condensador ni rehervidor. Se considera el cálculo del realizando el equilibrio en cada uno de ellos y se obtiene a la salida por la superior una corriente de aire con gran cantidad de agua lista para ser sobrecalentada en el sobrecalentador; y, por la parte inferior de la torre, se obtiene una corriente de agua con baja temperatura que sirve para usarse en el economizador.

V. RESULTADOS

De acuerdo a las simulaciones realizadas se obtiene la Tabla 1, la cual presenta el rendimiento de cada uno de los esquemas analizados a las condiciones de operación requeridas.



Simulación del ciclo de generación con HAT en ASPEN PLUS®

VI. DISCUSIÓN

Los resultados indican que la TIT tiene un papel primordial en el rendimiento obtenido, es posible notar que los esquemas que emplean TIT de 1350 °C obtienen un mayor rendimiento que sus contrapartes de menor TIT. Por otro lado, la presión del sistema de reacción proporciona mejores resultados presiones bajas de 10 bar que a presiones altas (30 bar) o medias (20 bar). De manera general, el NG-CC obtuvo menor rendimiento energético que sus contrapartes con CLC3. El máximo rendimiento se obtiene a presiones bajas de 10 bar y TIT de 1350 °C cuando no se

Presión (Bar)	TIT (°C)	Rendimiento energético			Disminución de CO ₂ generado	
		CLC3 (%)	CLC3 sin compresión de CO ₂ (%)	NG-CC (%)	CLC3 (%)	CLC3 sin compresión de CO ₂ (%)
10	1050	49.58	51.84	44.05	12.54	17.68
10	1200	52.97	55.23	46.89	12.97	17.80
10	1350	55.03	57.29	47.69	15.40	20.15
20	1050	45.42	47.68	41.77	8.75	14.15
20	1200	50.72	52.97	47.20	7.44	12.22
20	1350	54.61	56.87	50.38	8.41	12.89
30	1050	44.25	46.57	36.02	22.84	29.29
30	1200	48.52	50.85	45.40	6.87	11.98
30	1350	53.21	55.53	50.07	6.27	10.91

Porcentajes de rendimiento del LHV de un CLC3-HAT a distintas condiciones de operación y % de disminución de CO₂ generado

considera la compresión de la corriente de CO₂ a 100 bar. Es posible notar que a medida que se incrementa la presión de operación del sistema de combustión, así como la TIT, es menor la diferencia entre los rendimientos obtenidos por los sistemas CLC3 y el sistema NG-CC, por lo que a determinadas condiciones el NG-CC podría obtener rendimientos iguales o superiores. Por otro lado el mayor rendimiento de los sistemas CLC permite disminuir el CO₂ que se genera por cada unidad de energía producida, traduciendo lo anterior en una disminución del CO₂ emitido a la atmósfera. Los resultados obtenidos son consistentes con los reportados por Akeem et al.[7] (2014) en sistemas que emplean sistemas CLC acoplados con ciclos HAT permitiendo establecer una tendencia de mejores resultados de rendimientos de LHV en sistemas que emplean esta tecnología de turbinas.

VII. CONCLUSIONES

El sistema CLC3 tiene el potencial de entregar mayor cantidad de energía que un ciclo combinado normal, con la doble ventaja de capturar al mismo tiempo el CO₂ producido, y al mismo tiempo llevar a cabo la generación de un subproducto de gran valor como el H₂. Alta TIT y baja presión entregaran el máximo rendimiento posible para un esquema de CLC3-HAT.

VIII. REFERENCIAS

NAQVI, R. (2006). *Analysis of Natural Gas-Fired Power Cycles with Chemical Looping Combustion for CO₂ Capture*. Department of Energy and Process Engineering. Trondheim, Norwegian University of Science and Technology. Ph.D.

KVAMSDAL H.M., Jordal K., Bolland O., 2006, *A quantitative comparison of gas turbine cycles with CO₂ capture*. ENERGY, ELSEVIER, Article in press.

LOZZA, G., P. Chiesa, et al. (2006). *Three reactor chemical looping combustion with CO₂ capture from natural gas*. ASME Turbo Expo 2006: Power for Land, Sea and Air, Barcelona, Spain, GT2006-90345.

SULLEREY R.K., Agarwal A., 2006, *Performance improvement of gas turbine cycles*. Departament of Aerospace engineering, IIT Kanpur. Advances in energy research.

RAO, A. D. (1989). *Process for producing power*. US. 4829763

GUERRA Velázquez, S. G. (2003). *Simulación de ciclos combinados y de esquemas de cogeneración mediante Aspen Plus*. Departamento de Ingeniería Química. Celaya, Instituto Tecnológico de Celaya. Maestría en Ciencias.

AKEEM K., Meihong W. (2014). *Techno-economic analysis of chemical looping combustion with humid air turbine power cycle*. Fuel. Vol. 124 pp 221-231.

META-ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO 896A/G DEL RECEPTOR DE TIPO TOLL 4 (TLR4) EN LA PREVALENCIA DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Yazmín Hernández-Díaz ^{1*}
Thelma Beatriz González-Castro ¹
Carlos Alfonso Tovilla-Zárate ²
Isela Juárez-Rojop ³
Candelario Rodríguez-Pérez ¹

I. RESUMEN

Se ha demostrado que los polimorfismos del receptor de tipo toll 4 (TLR4) juegan un papel importante en el desarrollo y progresión de eventos cardiovasculares. Donde el polimorfismo 896A/G ha sido asociado con el riesgo de enfermedades cardiovasculares. Una búsqueda sistemática se realizó utilizando las bases de datos PubMed y EBSCO. Los datos fueron extraídos, los odds ratios (OR) y los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) fueron calculados. El sesgo de publicación se evaluó mediante la prueba de Egger. Se incluyeron dieciséis estudios que incluyeron 10, 233 casos y 8, 287 controles. Cuando se estratificó por el origen étnico, el polimorfismo 896A/G se asoció con un menor riesgo o efecto protector para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares en caucásicos (modelo dominante: CI OR = 0,12, 95% = 0.10-0.13). Nuestro meta-análisis indica que el polimorfismo del gen TLR4 juega un papel en el riesgo a desarrollar eventos cardiovasculares.

II. INTRODUCCIÓN

Los estudios clínicos basados en poblaciones han demostrado que los factores genéticos juegan un papel importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (EC) [1-3]. Un informe de la Asociación Americana del Corazón mostró que aproximadamente 1,2 millones de ingresos hospitalarios son debido a el síndrome coronario agudo (SCA), incluyendo angina inestable (AI) e infarto de miocardio (IM) [4, 5]. El receptor tipo toll 4 (TLR4) tiene un papel importante en las reacciones inflamatorias de la aterosclerosis y sus manifestaciones clínicas, tales como el infarto de miocardio [6, 7]. El gen TLR4 se encuentra en el cromosoma 9q32-q33 y es altamente polimórfico. Entre ellos, el polimorfismo 896 A/G (rs4986790) es el de mayor frecuencia en la población humana. La presencia de la sustitución 896 A/G da como resultados en el sitio de inicio de transcripción, la sustitución de un residuo de ácido aspártico por una glicina en la posición 299 [8-10]. Varios estudios han asociado este polimorfismo con cáncer gástrico, SCA, la elasticidad de la arteria carótida, y la aterosclerosis [6, 12]. Debido a que el tamaño de las muestras utilizadas en los

estudios es limitado, éstos poseen insuficiente fuerza para obtener una conclusión completa y fiable. Por ello, para obtener una conclusión integral, se realizó un meta-análisis de todos los estudios de casos y controles disponibles (10,233 casos y 8,287 controles) para evaluar sistemáticamente la asociación entre el polimorfismo 896 A/G del gen TLR4 y el riesgo a desarrollar una enfermedad cardiovascular.

III. OBJETIVOS Y METAS

Realizar una revisión sistemática y meta-análisis para evaluar la asociación entre el polimorfismo 896 A/G del gen TLR4 y el riesgo a desarrollar una enfermedad cardiovascular.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Estrategia de búsqueda e identificación de los estudios

El protocolo de la revisión sistemática se registró en PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/prospero/>), número de registro CRD42016038072. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos electrónicas incluyendo PubMed y EBSCO para identificar publicaciones relevantes de la asociación entre el polimorfismo de TLR4 y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, con la última búsqueda actualizada hasta el 15 de abril de 2016. Se utilizaron diferentes combinaciones de términos que incluyen: (TLR4 o receptor tipo Toll 4) y (896A/G o rs4986790) y (enfermedad cardiovascular o cardiopatía coronaria o infarto de miocardio o cardiopatía isquémica o síndrome coronario agudo).

Los criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron: (1) estudios de casos y controles que investigaran la asociación entre el polimorfismos del gene TLR4 (896A/G) y el riesgo de enfermedades cardiovasculares, (2) estudios publicados en revistas indexadas, (3) que los estudios de asociación muestren la frecuencia de los tres genotipos con claridad o que pueden ser calculadas, y (4) artículos publicados en inglés. Los criterios de exclusión fueron: (1) publicaciones duplicadas; (2) no es un estudio de casos y controles; (3) los resúmenes, comentarios y opiniones y (4) la insuficiencia de datos reportados.

Extracción de datos

La siguiente información se extrajo cuidadosamente por los mismos autores: autores, año de publicación, región, número de casos y controles, género, edad, diagnóstico psiquiátrico, origen étnico, tamaño de la muestra y las frecuencias genotípicas y alélicas.

Análisis estadístico

Se evaluó el equilibrio de Hardy-Weinberg (HWE) en los casos y los controles mediante la prueba de χ^2 y $P < 0,05$ fue considerado como en desequilibrio.

El análisis de los datos se realizó con el modelo de efectos aleatorios. La heterogeneidad de la muestra se estudió con la prueba Q de Dersimonian y Laird. El resultado de la prueba de Q fue complementada con gráficos que ayudaron a la visualización de los estudios que favorecieron a la heterogeneidad. Los resultados del meta-análisis fueron expresados como odds ratios (OR's), los intervalos de confianza del 95% (IC del 95%) fueron calculados y el sesgo en las publicaciones, se calculó mediante la prueba de Egger. En este estudio se analizaron los siguientes cinco modelos genéticos: el modelo de alelos (A vs. G), el modelo homocigoto (AA vs GG), el modelo dominante (AA + AG frente a GG), el modelo recesivo (AA vs. AG + GG) y el modelo de heterocigotos (AG frente a GG). El análisis estadístico se realizó mediante el software comprehensive meta-analysis (CMA, versión 2).

V. RESULTADOS

Características del estudio

Un total de 1305 registros se obtuvieron mediante la búsqueda en las bases de datos: PubMed y EBSCO. Después de la eliminación de estudios duplicados, hemos encontrado 287 registros. Debido a la revisión de resúmenes y textos completos, 254 artículos fueron excluidos debido a que no tienen resultados de interés. Por último, 16 artículos fueron los incluidos en el meta-análisis final [11, 13-27]. Los estudios fueron llevados a cabo en Francia, Suecia, Italia, Irlanda, Estados Unidos, Alemania, España, Croacia, México, Rusia y Turquía. La mayoría de las personas analizada eran hombres y los métodos de genotipificación más frecuentes fueron Taqman (58,8%), PCR-RFLP (17,6) y PCR-Específica de alelo (11,7%). Para el polimorfismo 896A/G del TLR4 se incluyeron un total de 10, 233 casos y 8, 287 controles.

Meta-análisis de la asociación entre el polimorfismo 896A/G del gen TLR4 y las enfermedades cardiovasculares

En la Tabla 1 se muestran los principales resultados del meta-análisis. No se encontró alguna asociación significativa entre el polimorfismo 896A/G y las enfermedades cardiovasculares (alélica: OR = 1,02, IC del 95% = 0,90-1,15; homocigoto: 1,10; IC del

Modelos genéticos	Grupos	OR (IC 95%)	Heterogeneidad	Sesgo de publicación
Allelic	EC	1.02 (0.90-1.15)	0.210	0.697
Homozygote		1.10 (0.67-1.80)	0.800	0.623
Dominant		1.02 (0.89-1.17)	0.129	0.807
Recessive		1.11 (0.68-1.82)	1.000	0.537
Heterozygote		1.25 (0.75-2.08)	0.798	0.185
Allelic	CAUCÁSICOS	1.02 (0.90-1.16)	0.166	0.585
Homozygote		1.09 (0.65-1.84)	0.999	0.801
Dominant		0.12 (0.10-0.13)	0.145	0.871
Recessive		1.11 (0.66-1.86)	0.859	0.722
Heterozygote		1.21 (0.71-2.07)	0.968	0.242

Resultados del meta-análisis acerca del polimorfismo 896A/G y el riesgo de enfermedades cardiovasculares.

95% = 0,67-1,80; dominante: OR = 1,02; IC del 95% = 0,89-1,17; recesivo: OR = 1,11, 95% CI = 0,68-1,82; y heterocigoto: OR = 1,25, IC del 95% = 0,75-2,08). Sin embargo, al realizarse un análisis de subgrupos para explorar el efecto de la etnia (raza blanca o caucásicos); el análisis reveló un posible efecto protector del polimorfismo en caucásicos (dominante: OR = 0,12, IC 95% = 0.10-0.13), es decir, la presencia del polimorfismo disminuye el riesgo de desarrollar la enfermedad en personas de piel blanca (Tabla 1). No se encontró sesgo de publicación ni heterogeneidad significativa entre los estudios.

VI. DISCUSIÓN

Esté meta-análisis investigó el papel del polimorfismo 896A/G del gen TLR4 en la enfermedad cardiovascular. Hoy en día, los meta-análisis han proporcionado datos importantes sobre el papel de la genética en varias enfermedades, incluyendo las enfermedades cardiovasculares [28, 29]. El actual meta-análisis incluyó 16 estudios con más de 18.000 casos y 8.000 controles. Los resultados generales no muestran relación entre el polimorfismo y la enfermedad. Sin embargo, un análisis de subgrupos según la etnia reveló que el polimorfismo 896A/G se asocia con un menor riesgo de enfermedades cardiovasculares en la población caucásica. La prevalencia de este polimorfismo en los individuos blancos es de aproximadamente un 10% [8, 30]. Debido a que nuestra muestra está formada por personas adultas con otros factores de riesgo, se sugiere que el polimorfismo podría estar involucrado en el desarrollo de otras enfermedades cardiovasculares. Este resultado prometedor requiere más investigación. Además, vale la pena señalar que nuestros resultados están en desacuerdo con el meta-análisis reportado por Chen et. al. [31]; algunas diferencias entre el estudio y el nuestro son las siguientes: en primer lugar, la influencia de la etnia no se investigó en el meta-análisis previo, en segundo lugar, la búsqueda bibliográfica terminó antes de mayo de 2015; desde entonces, varios estudios adicionales han sido publicados. Por lo tanto, nuestra muestra es más grande y los resultados de este meta-análisis son estables.

VII. CONCLUSIONES

En resumen, este meta-análisis indica que el polimorfismo 896 A/G puede ejercer un papel protector para las enfermedades cardiovasculares en la población de piel blanca. Por último, el efecto de este polimorfismo en otros grupos étnicos (por ejemplo, los asiáticos y africanos) debe ser validado.

VIII. REFERENCIAS

DAI X, Wiernek S, Evans JP, Runge MS. *Genetics of coronary artery disease and myocardial infarction*. *World journal of cardiology*. 2016;8:1-23.

SHAHOUMIAN TA, Phillips BR, Backus LI. *Cigarette Smoking, Reduction and Quit Attempts: Prevalence Among Veterans With Coronary Heart Disease*. Preventing chronic disease. 2016;13:E41.

HANTS, Lean ME. *A clinical perspective of obesity, metabolic syndrome and cardiovascular disease*. JRSM cardiovascular disease. 2016;5:2048004016633371.

PAGE RL, 2nd, Ghushchyan V, Van Den Bos J, Gray TJ, Hoetzer GL, Bhandary D, et al. *The cost of inpatient death associated with acute coronary syndrome*. Vascular health and risk management. 2016;12:13-21.

TURPIE AG. *Burden of disease: medical and economic impact of acute coronary syndromes*. The American journal of managed care. 2006;12:S430-4.

ARROYO Espliguero R, Avanzas P, Jeffery S, Kaski JC. *CD14 and toll-like receptor 4: a link between infection and acute coronary events?* Heart (British Cardiac Society). 2004;90:983-8.

SATOH S, Yada R, Inoue H, Omura S, Ejima E, Mori T, et al. *Toll-like receptor-4 is upregulated in plaque debris of patients with acute coronary syndrome more than Toll-like receptor-2*. Heart and vessels. 2016;31:1-5.

SCHRODER NW, Schumann RR. *Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious disease*. The Lancet Infectious diseases. 2005;5:156-64.

HODGKINSON CP, Ye S. *Toll-like receptors, their ligands, and atherosclerosis*. TheScientificWorldJournal. 2011;11:437-53.

KOLEK MJ, Carlquist JF, Muhlestein JB, Whiting BM, Horne BD, Bair TL, et al. *Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism is associated with reductions in vascular inflammation, angiographic coronary artery disease, and clinical diabetes*. American heart journal. 2004;148:1034-40.

KOCH W, Hoppmann P, Pfeufer A, Schomig A, Kastrati A. *Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and myocardial infarction: no association in a Caucasian population*. European heart journal. 2006;27:2524-9.

SANTINI D, Angeletti S, Ruzzo A, Dicuonzo G, Galluzzo S, Vincenzi B, et al. *Toll-like receptor 4 Asp299Gly and Thr399Ile polymorphisms in gastric cancer of intestinal and diffuse histotypes*. Clinical and experimental immunology. 2008;154:360-4.

AMEZIANE N, Beillat T, Verpillat P, Chollet-Martin S, Aumont MC, Seknadji P, et al. *Association of the Toll-like receptor 4 gene Asp299Gly polymorphism with acute coronary events*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2003;23:e61-4.

BOEKHOLDT SM, Agema WR, Peters RJ, Zwinderman AH, van der Wall EE, Reitsma PH, et al. *Variants of toll-like receptor 4 modify the efficacy of statin therapy and the risk of cardiovascular events*. Circulation. 2003;107:2416-21.

EDFELDT K, Bennet AM, Eriksson P, Frostegard J, Wiman B, Hamsten A, et al. *«Association of hypo-responsive toll-like receptor 4 variants with risk of myocardial infarction»*. European heart journal. 2004;25:1447-53.

BALISTRERI CR, Candore G, Colonna-Romano G, Lio D, Caruso M, Hoffmann E, et al. Role of Toll-like receptor 4 in acute myocardial infarction and longevity. *Jama*. 2004;292:2339-40.

MORANGE PE, Tired L, Saut N, Luc G, Arveiler D, Ferrieres J, et al. «TLR4/Asp299Gly, CD14/C-260T, plasma levels of the soluble receptor CD14 and the risk of coronary heart disease: The PRIME Study». *European journal of human genetics : EJHG*. 2004;12:1041-9.

HOLLOWAY JW, Yang IA, Ye S. Variation in the toll-like receptor 4 gene and susceptibility to myocardial infarction. *Pharmacogenetics and genomics*. 2005;15:15-21.

ZEE RY, Hegener HH, Gould J, Ridker PM. Toll-like receptor 4 Asp299Gly gene polymorphism and risk of atherothrombosis. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2005;36:154-7.

O'HALLORAN AM, Stanton A, O'Brien E, Shields DC. The impact on coronary artery disease of common polymorphisms known to modulate responses to pathogens. *Annals of human genetics*. 2006;70:934-45.

NEBEL A, Flachsbarth F, Schafer A, Nothnagel M, Nikolaus S, Mokhtari NE, et al. Role of the toll-like receptor 4 polymorphism Asp299Gly in longevity and myocardial infarction in German men. *Mechanisms of ageing and development*. 2007;128:409-11.

HOMMELS MJ, Kroon AA, Netea MG, de Leeuw PW, Bruggeman CA, Leiner T, et al. The Asp299Gly Toll-like receptor 4 polymorphism in advanced aortic atherosclerosis. *The Netherlands journal of medicine*. 2007;65:203-7.

DZUMHUR A, Zibar L, Wagner J, Simundic T, Dembic Z, Barbic J. Association studies of gene polymorphisms in toll-like receptors 2 and 4 in Croatian patients with acute myocardial infarction. *Scandinavian journal of immunology*. 2012;75:517-23.

GARCIA Bermudez M, Lopez-Mejias R, Gonzalez-Juanatey C, Castaneda S, Miranda-Filloo JA, Blanco R, et al. Lack of association between TLR4 rs4986790 polymorphism and risk of cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *DNA and cell biology*. 2012;31:1214-20.

MARTÍNEZ Rios MA, Vargas-Alarcon G, Vallejo M, Cruz-Martinez E, Perez-Mendez O, Medina-Andrade A, et al. Toll-like receptor 4 gene polymorphisms and acute coronary syndrome: no association in a Mexican population. *Archivos de cardiologia de Mexico*. 2013;83:257-62.

GOLOVKIN AS, Ponasenko AV, Khutornaya MV, Kutikhin AG, Salakhov RR, Yuzhalin AE, et al. Association of TLR and TREM-1 gene polymorphisms with risk of coronary artery disease in a Russian population. *Gene*. 2014;550:101-9.

GUVEN M, Ismailoglu Z, Batar B, Unal S, Onaran I, Karadag B, et al. The effect of genetic polymorphisms of TLR2 and TLR4 in Turkish patients with coronary artery disease. *Gene*. 2015;558:99-102.

HERNÁNDEZ Diaz Y, Tovilla-Zarate CA, Juarez-Rojop I, Banos-Gonzalez MA, Torres-Hernandez ME, Lopez-Narvaez ML, et al. *The role of gene variants of the inflammatory markers CRP and TNF-alpha in cardiovascular heart disease: systematic review and meta-analysis*. International journal of clinical and experimental medicine. 2015;8:11958-84.

GONZÁLEZ-Castro TB, Tovilla-Zarate CA, Hernandez-Diaz Y, Fresan A, Juarez-Rojop IE, Ble-Castillo JL, et al. *No association between ApoE and schizophrenia: Evidence of systematic review and updated meta-analysis*. Schizophrenia research. 2015;169:355-68.

SKEVAKI C, Pararas M, Kostelidou K, Tsakris A, Routsias JG. *Single nucleotide polymorphisms of Toll-like receptors and susceptibility to infectious diseases*. Clinical and experimental immunology. 2015;180:165-77.

CHEN R, Gu N, Gao Y, Cen W. *TLR4 Asp299Gly (rs4986790) polymorphism and coronary artery disease: a meta-analysis*. PeerJ. 2015;3:e1412.

CÁLCULO DE LA TEMPERATURA DE BOYLE PARA N-ALCANOS, UTILIZANDO UNA ECUACIÓN DE ESTADO NO CÚBICA

David Guerrero Zárate^{1*}
José Alberto Lumbreras Pacheco¹
Moisés Abraham Petriz Prieto¹
Esveidi Montserrat Valdovinos García¹

I. RESUMEN

En el presente trabajo se estimó la temperatura de Boyle para cinco alcanos lineales: metano, etano, propano, *n*-butano y *n*-pentano, utilizando una ecuación de estado de quinto grado. El modelo no lineal para el cálculo de la línea Zeno ($Z = 1$) se resolvió numéricamente. Los resultados obtenidos para la línea Zeno se compararon con las predicciones de dos ecuaciones de estado cúbicas. Se observa la presencia de una segunda línea Zeno anómala al utilizar la ecuación de estado de quinto grado. Por último, se calculó la temperatura de Boyle y los resultados se compararon con los valores experimentales reportados en la literatura para cada uno de los hidrocarburos, obteniéndose un error máximo de 1.81%.

II. INTRODUCCIÓN

La temperatura de Boyle es aquella en la cual el segundo coeficiente virial alcanza el valor de cero y es particular para cada sustancia [1]. Partiendo de la ecuación de estado virial:

$$Z - 1 = B + C\rho + D\rho^2 + \dots$$

Donde Z es el factor de compresibilidad, ρ es la densidad molar, B , C , y D son el segundo, tercer y cuarto coeficiente virial, respectivamente. Se observa que cuando el factor de compresibilidad es igual a la unidad y la densidad es cero, el segundo coeficiente virial es cero y la temperatura a la cual se dan estas dos condiciones es la temperatura de Boyle [1].

Un procedimiento para encontrar la temperatura de Boyle consiste en determinar la ordenada en el origen para la línea Zeno, que es un gráfico de la densidad molar contra la temperatura, cuando el factor de compresibilidad es igual a la unidad [1]. Para trazar la línea Zeno es necesario emplear una ecuación de estado, en este caso se eligió la propuesta por Koziol [2], que es una ecuación de estado de quinto grado en densidad, a continuación se presenta el modelo matemático:

$$Z = \frac{(1 - d\rho)^2 + (e\rho)^2}{(1 - b\rho)^3} - \frac{ap}{RT[1 + c\rho(1 - b\rho)]}$$

Donde R es la constante universal del gas ideal, T_c es la temperatura crítica, a, b, c, d y e son las constantes de la ecuación de estado, conocidas por:

$$a = \Omega_a \frac{(RT_c)^2}{P_c} \alpha \quad (3)$$

$$\alpha = \left(\frac{T}{T_c} \right)^{-m} \quad (4)$$

$$m = m_0 + m_1 \Theta + m_2 \Theta^3 \quad (5)$$

$$\Theta = \frac{T - T_0}{T_c} \quad (6)$$

$$b = \Omega_b \frac{RT_c}{P_c} \quad (7)$$

$$c = \gamma b \quad (8)$$

$$d = \delta b \quad (9)$$

$$e = \varepsilon b \quad (10)$$

Donde T_c y P_c son la temperatura y presión crítica, respectivamente, T_0 es una temperatura de saturación de referencia, las constantes adimensionales $\Omega_a, \Omega_b, \gamma, \delta, \varepsilon, m_0, m_1$ y m_2 son particulares para cada sustancia [2].

Las sustancias elegidas para llevar a cabo el estudio fueron los cinco primeros alcanos lineales: metano (C_1), etano (C_2), propano (C_3), n -butano ($n-C_4$) y n -pentano ($n-C_5$), ya que en la literatura existe información experimental de su temperatura de Boyle.

III. OBJETIVOS Y METAS

Determinar la temperatura de Boyle para el $C_1, C_2, C_3, n-C_4$ y $n-C_5$, utilizando la ecuación de estado de Koziol y comparar los resultados con los valores experimentales reportados en la literatura, así como con las predicciones obtenidas de las ecuaciones de estado de Van der Waals y Soave-Redlich-Kwon.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Para obtener el modelo matemático que permita trazar la línea Zeno, es necesario sustraer en ambos lados de la Ec. 2 la unidad, además es conveniente combinarla con las Ecs. 8, 9 y 10, con la finalidad de reducir variables. Posteriormente la

ecuación resultante se iguala a cero y después de reducir términos se obtiene:

$$f(\rho) = -RT\gamma b^5 \rho^4 + A\rho^3 - B\rho^2 + C\rho - a + RTb(3 - 2\delta) = 0 \quad (11)$$

$$A = b^3 [a + RT\gamma b(4 - \delta^2 - \varepsilon^2)] \quad (12)$$

$$B = b^2 [3a - RTb(1 + \gamma(\varepsilon^2 + \delta(\delta + 2) - 6))] \quad (13)$$

$$C = b[3a + RTb(\delta(\delta - 2\gamma) + \varepsilon^2 + 3(\gamma - 1))] \quad (14)$$

Para resolver la Ec. 11 se utilizó el método numérico de Newton-Raphson, usando diversas condiciones iniciales, con la finalidad de encontrar el mayor número de raíces reales.

Se evaluó el error porcentual con respecto a la temperatura de Boyle experimental reportada en la literatura, utilizando la siguiente ecuación:

$$Error = 100 \left(\frac{T_B^{exp} - T_B^{cal}}{T_B^{exp}} \right) \quad (15)$$

Donde T_B^{exp} y T_B^{cal} son la temperatura de Boyle experimental y calculada, respectivamente. Por último, con la finalidad de comparar los resultados del presente trabajo con los obtenidos a partir de ecuaciones de estado cúbicas, que son las que comúnmente se emplean, se calculó la línea Zeno para las ecuaciones de Van der Waals (VdW) [3] y Soave-Redlich-Kwon (SRK) [4], utilizando las siguientes ecuaciones para la línea Zeno:

$$\rho = \frac{1}{b} - \frac{R}{a} T \quad (16)$$

$$\rho = \frac{a - RTb}{b(a + RTb)} \quad (17)$$

Donde los parámetros γ y δ de las Ecs. 16 y 17 se conocen utilizando las Ecs. 3 y 7 y los valores en la Tabla 1 para las constantes. El valor de ε es 1 para la ecuación VdW, mientras que para la ecuación SRK se conoce utilizando la Ec. 18, donde α es el factor acéntrico.

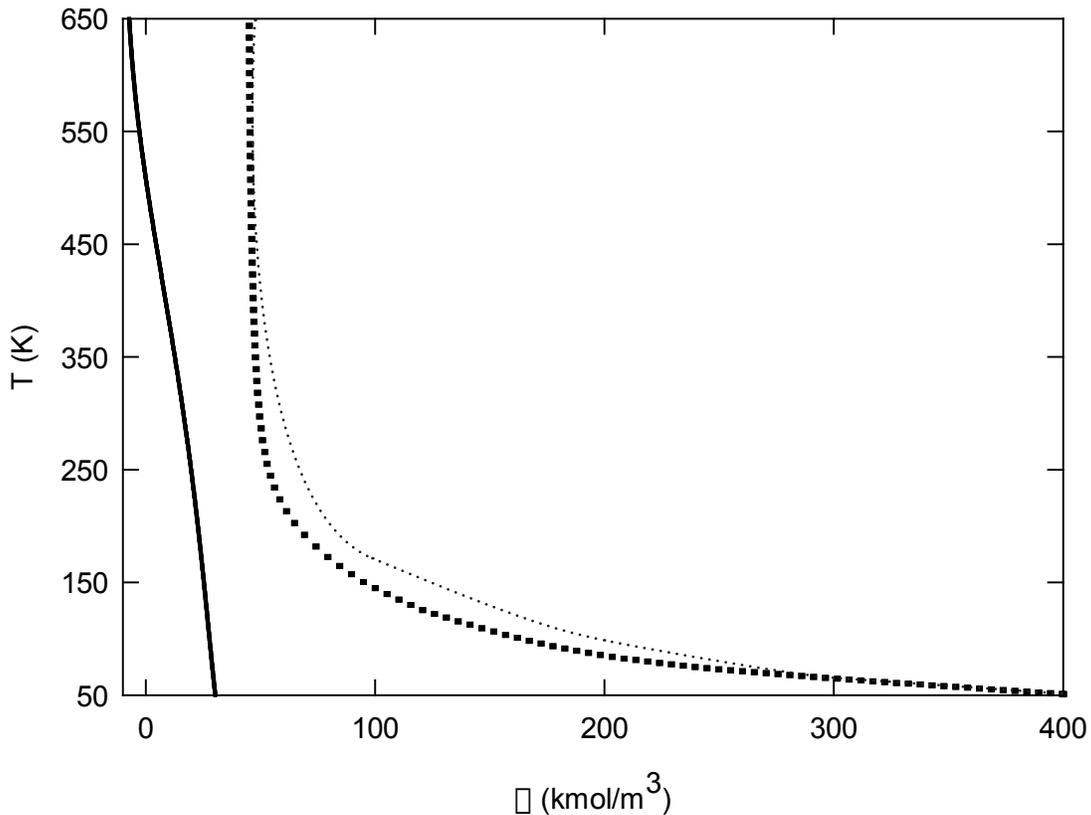
$$\alpha = \left[1 + (0.480 + 1.574\omega - 0.176\omega^2) \left(1 - \left(\frac{T}{T_c} \right)^{1/2} \right) \right]^2 \quad (18)$$

Ecuación de Estado	Ω_a	Ω_b
vdW	27/64	1/8
SRK	0.42748	0.08664

Parámetros para las ecuaciones de estado cúbicas.

V. RESULTADOS

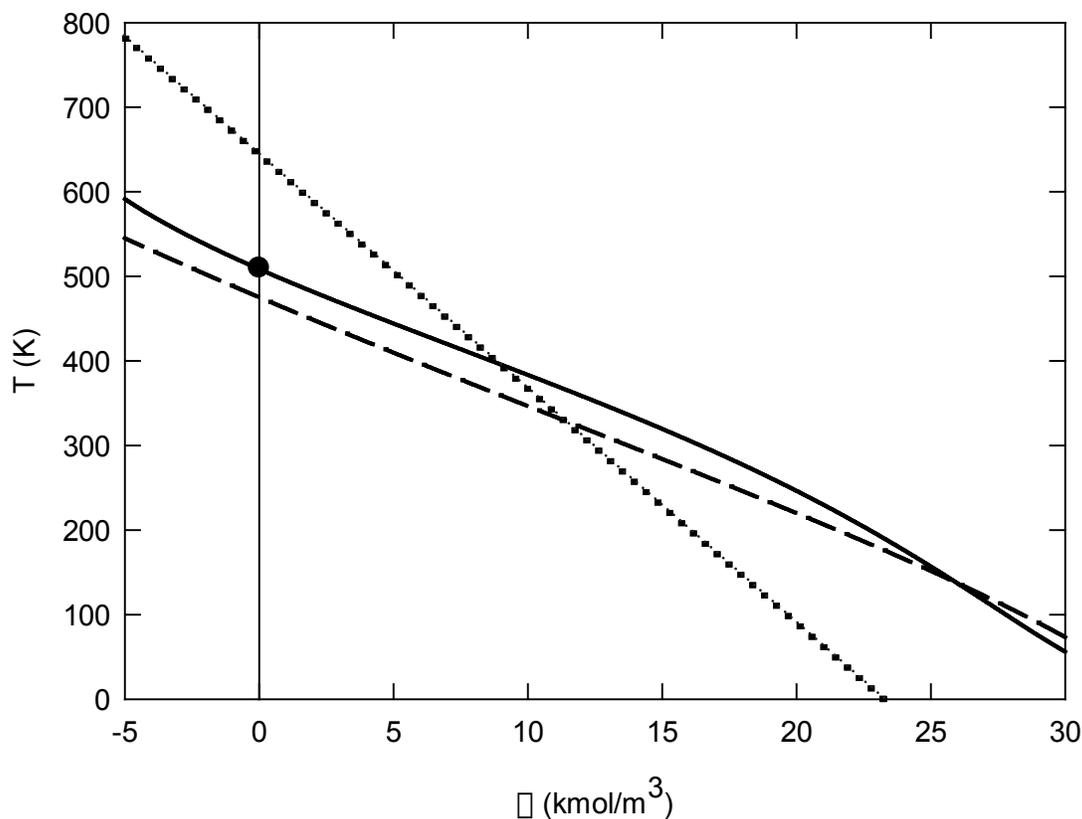
En la Figura 1 se muestran las densidades obtenidas de la Ec. 11, a diferentes temperaturas. Se observa la presencia de una línea Zeno anómala, que aparentemente no tiene significado físico y no conduce a la determinación de la temperatura de Boyle. En la Figura 2 se hace una comparación entre la línea Zeno obtenida en el presente trabajo y las correspondientes a las ecuaciones cúbicas de VdW y SRK para el metano, donde puede observarse que la ecuación de VdW predice una temperatura de Boyle por encima del valor experimental y la ecuación de SRK predice un valor por debajo, mientras que la ecuación de Koziol predice acertadamente el valor de la temperatura de Boyle. Finalmente, en la Tabla 2 se comparan los errores de las predicciones para cada una de las ecuaciones de estado estudiadas en el presente trabajo.



Línea Zeno (—) y línea Zeno anómala (···) para el metano, utilizando la ecuación de Koziol [2].

Sustancia	Error porcentual			
	Koziol	VdW	SRK	Referencia
Metano	0.23	-26.17	6.75	[5]
Etano	0.94	-34.09	9.85	[6]
Propano	1.70	-38.29	11.24	[7]
<i>n</i> -Butano	-0.11	-40.98	12.88	[8]
<i>n</i> -Pentano	1.81	-42.37	15.20	[9]

Comparación de los errores porcentuales, obtenidos utilizando diferentes ecuaciones de estado.



Comparación de la línea Zeno para el metano, obtenidas usando diferentes ecuaciones de estado: (—) Koziol, (.....) VdW, (-.-) SRK. (•) Temperatura de Boyle experimental para el metano [5].

VI. DISCUSIÓN

Al utilizar la ecuación de Koziol se encontró la presencia de una línea Zeno anómala, en cada una de las cinco sustancias estudiadas en el presente trabajo. Lo anterior se debe a que dicha ecuación de estado es de quinto grado en densidad, lo que provoca que existan raíces en la Ec. 11 que carecen de significado físico o utilidad en la predicción de propiedades termodinámicas. El comportamiento anterior fue observado por Estrada-Torres y col. [1] al utilizar ecuaciones de estado multiparamétricas para calcular la línea Zeno, obteniendo hasta tres soluciones de la ecuación. Las ecuaciones de estado cúbicas sólo predicen una línea Zeno y en el caso de la ecuación VdW es una línea recta.

En lo que respecta a la estimación de la temperatura de Boyle, la ecuación de Koziol logró predecir correctamente la temperatura de Boyle. La ecuación VdW sobrepredice el valor de dicha propiedad, mientras que la SRK predice por debajo del valor experimental. Se observa que para las ecuaciones de estado cúbicas el error tiende a aumentar conforme se incrementa el número de carbonos en la cadena de hidrocarburos, mientras que para la ecuación de Koziol no se observa relación entre el error de la predicción y la cantidad de carbonos en los alcanos, lo anterior se debe a que los parámetros a y b en la ecuación de Koziol son dependientes de la sustancia, mientras que para las ecuaciones de estado cúbicas dichos parámetros son constantes.

VII. CONCLUSIONES

En el presente trabajo se empleó una ecuación de estado de quinto grado para predecir la temperatura de Boyle en cinco n-alcanos. Se encontró que dicha ecuación de estado predice dos líneas Zeno, observándose que una de ellas carece de utilidad para calcular la temperatura de Boyle. Los resultados demuestran que las predicciones de dicha ecuación están acordes con los datos experimentales reportados en la literatura. Se compararon los resultados con los obtenidos a partir de las ecuaciones de estado cúbicas VdW y SRK, encontrándose que la ecuación de Koziol predice la temperatura de Boyle con un error hasta 10 veces menor comparado con la ecuación SRK y 20 veces menor que la ecuación VdW. Se observó que no existe relación entre el error de la predicción y el aumento en el número de carbonos para la ecuación de estado de quinto grado. Esta ecuación es una buena alternativa si se requiere realizar cálculos precisos de la temperatura de Boyle, sin tener que recurrir a ecuaciones de estado más complejas, como las multiparamétricas.

VIII. REFERENCIAS

- ESTRADA Torres R., Iglesias-Silva G. A., Ramos-Estrada M., Hall K. R., 2007, *Boyle temperatures for pure substances*, Fluid Phase Equilib., 258: 148-154.
- KOZIOL A., 2008, *Quintic equation of state for pure substances in sub-and supercritical range*, Fluid Phase Equilib., 263: 18-25.
- WAALS J. D., 1873, *Over de continuïteit van den gas-en vloeistoestand*, Tesis Doctoral, Sijthoff.
- SOAVE G., 1972, *Equilibrium constants from a modified Redlich-Kwong equation of state*, Chem. Eng. Sci., 27: 1197-1203.
- SETZMANN U., Wagner W., 1991, *A new equation of state and tables of thermodynamic properties for methane covering the range from the melting line to 625 K at pressures up to 100 MPa*, J. Phys. Chem. Ref. Data, 20: 1061-1155.

FRIEND D. G., Ingham H., Fly J. F., 1991, *Thermophysical properties of ethane*. J. Phys. Chem. Ref. Data, 20: 275-347.

MIYAMOTO H., Watanabe K., 2000, *A thermodynamic property model for fluid-phase propane*. Int. J. Thermophys., 21: 1045-1072.

MIYAMOTO H., Watanabe K., 2001, *Thermodynamic property model for fluid-phase n-butane*, Int. J. Thermophys., 22: 459-475.

SPAN R., 2013, *Multiparameter equations of state: an accurate source of thermodynamic property data*, Springer Science and Business Media.

ANÁLISIS DE FACTIBILIDAD ECONÓMICA DEL PROCESO DE OBTENCIÓN DE ÁCIDO GIBERELICO (GA₃)

Esveidi Montserrat Valdovinos García1*
Moisés Abraham Petriz Prieto1
José Alberto Lumbreras Pacheco1
David Guerrero Zarate1

I. RESUMEN

El ácido giberélico (GA₃) es un promotor importante en el crecimiento de las plantas, participa desde la germinación hasta la senescencia; y la demanda mundial para esta sustancia ha aumentado constantemente. La fermentación microbiana es la forma tradicional y económicamente factible de obtener GAs para su uso industrial, a partir de cepas seleccionadas de *Gibberella fujikuroi*, la cual produce principalmente GA₃. El objetivo del presente trabajo fue realizar el análisis de factibilidad económica para la producción de GA₃ en un reactor de tanque agitado. Se analizó el proceso de producción de GA₃ desarrollado por el laboratorio del Instituto Tecnológico de Celaya (ITC), lo que ayudo a tener el caso base de estudio para posteriormente analizar el proceso a diferentes escalas. Se analizó para un volumen de trabajo de 7 lts (escala laboratorio) y 20 lts. Al realizar este análisis se pretende conocer la factibilidad de crear una empresa productora de GA₃ en el país. Los resultados indican que a producciones con un volumen de trabajo pequeño, como los examinados en este trabajo, el proceso no es rentable debido al costo de inversión en equipos, sin embargo esto puede revertirse buscando volúmenes de trabajo a mayor escala, hasta obtener el óptimo.

II. INTRODUCCIÓN

Las giberelinas (GAs) tienen un enorme potencial de aplicaciones en el sector agroindustrial, en la actualidad se conocen más de 100 giberelinas, algunas sintetizadas a partir de plantas, otras son producidas por microorganismos (como hongos y bacterias) y las obtenidas por síntesis química [1]. El GA₃ es una de las giberelinas más representativas de este grupo, éste ya sea puro o en mezcla con otras GAs tiene aplicaciones en la viticultura, citricultura y frutas, en la germinación de las semillas, la floricultura e incluso pueden inducir la producción de sustancias que protegen del ataque de hongos patógenos y plaga a algunos cultivos agrícolas [2, 3], también tiene aplicaciones en la industria cervecera. Químicamente, el GA₃ es un ácido tetracíclico dihidroxi γ -lactónico y tiene una fórmula empírica de C₁₉H₂₂O₆ [4]. Industrialmente, el GA₃ se produce por fermentación sumergida usando cepas seleccionadas de *Gibberella fujikuroi*, principalmente debido a su alta tasa de producción en la fermentación.

El potencial de aplicaciones del ácido giberélico en sector agro-industrial, lo convierte en un producto biotecnológico de gran interés mundial. Sin embargo, el relativo alto costo de producción y disponibilidad limita la aplicación del GA₃. El ácido giberélico que se utiliza en México, es importado de Estados Unidos, Reino Unido, Hong Kong y China.

En el país no se cuenta con una planta para la producción de ácido giberélico, lo que provoca que se dependa de la importación de éste para su uso en el país y ocasionado que el costo del GA₃ sea muy elevado. El mercado nacional es creciente, y dado que en su totalidad se importa el GA₃, es importante que se optimice un proceso para la producción del mismo, aprovechando el desarrollo científico de este tema en los últimos años en el país. Con esto creamos nuestra propia tecnología como país, además de que podemos competir con países ya productores de este fitoregulador de plantas y generando también una gran oportunidad para el campo mexicano.

III. OBJETIVOS Y METAS

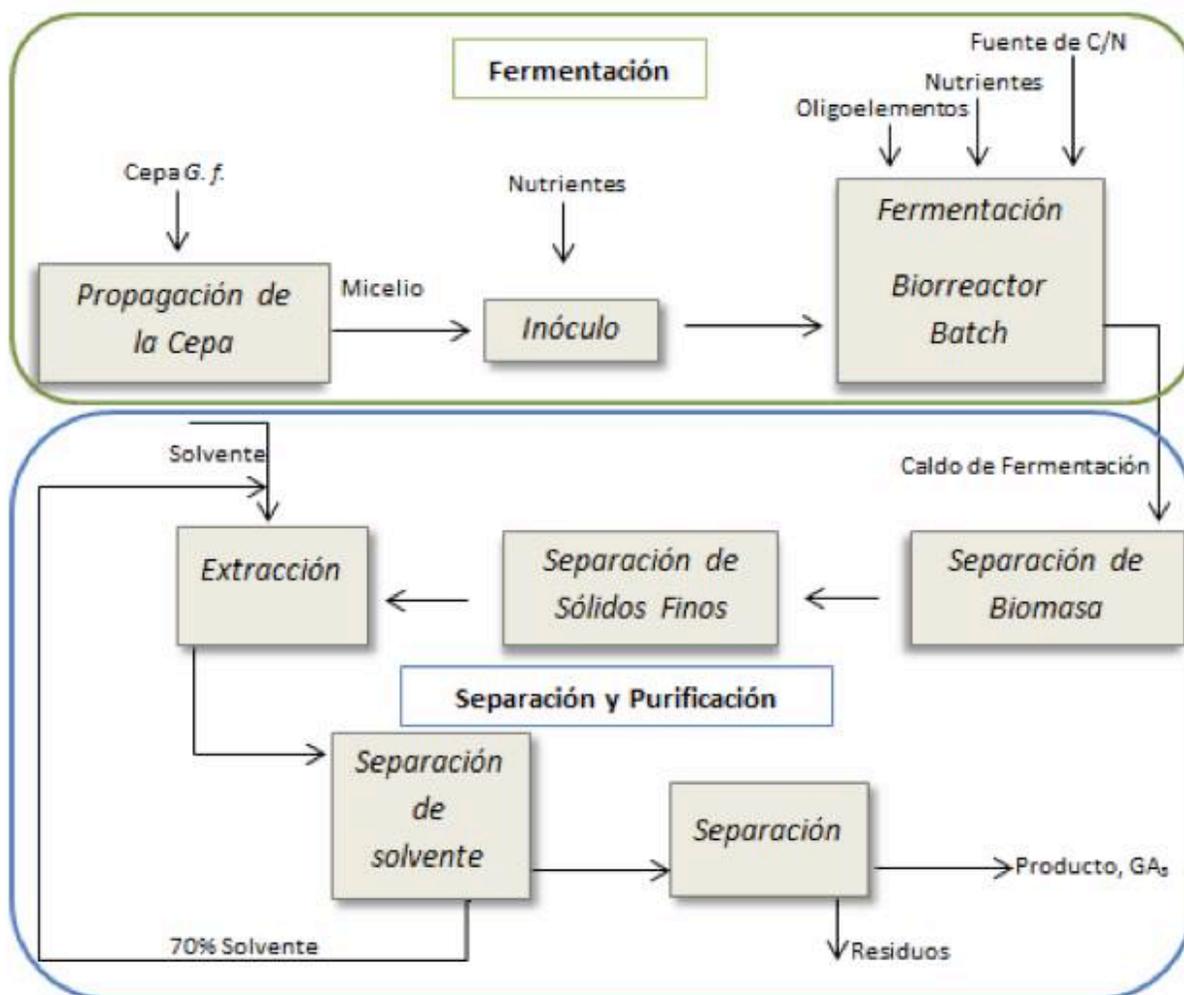
Análisis de factibilidad económica de producción de ácido giberélico.

Con la finalidad del cumplimiento del objetivo general, se plantearon las siguientes metas:

- Analizar el proceso a escala laboratorio de la producción de GA₃.
- Determinar la información necesaria para la reproducción del proceso en el simulador de procesos SuperPro Designer (SPD).
- Realizar el análisis de los resultados arrojados por el simulador.
- Analizar la factibilidad económica de una planta productora de ácido giberélico con un volumen de trabajo de 20 l en el fermentador.

IV. MATERIALES Y METODOS

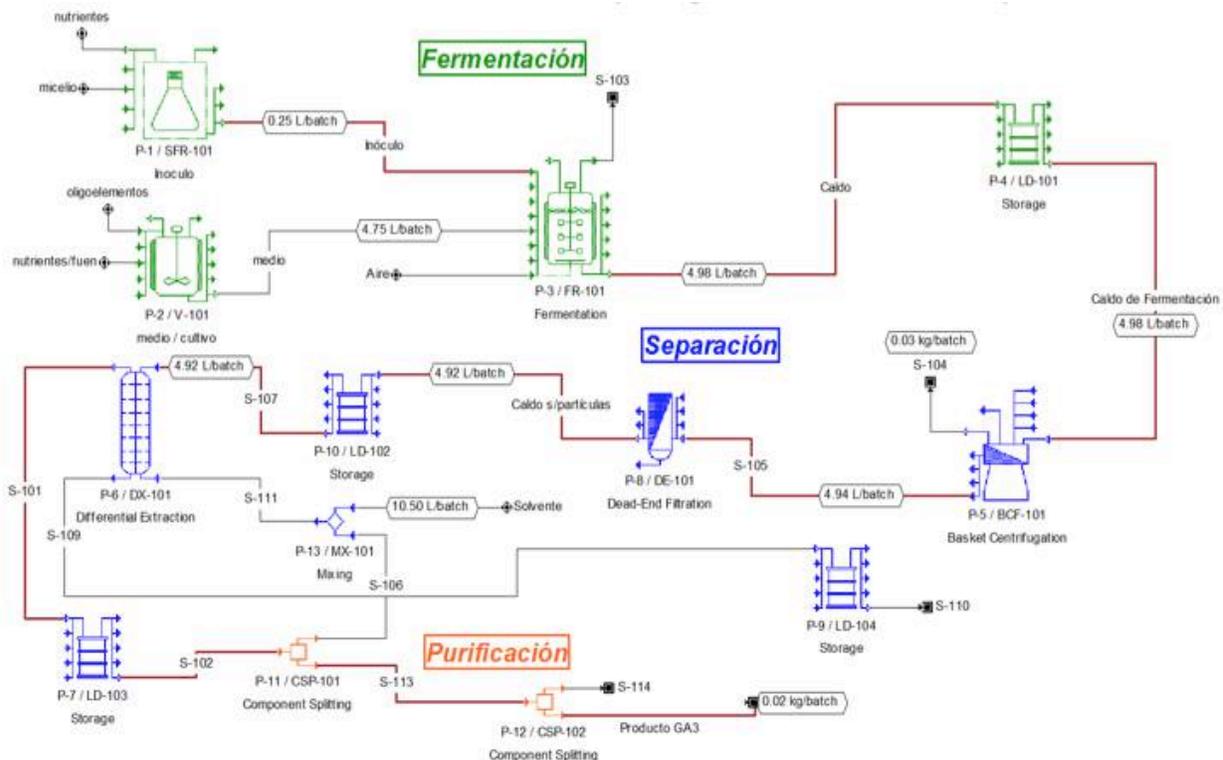
Se utilizó el simulador SuperPro Designer v8.5 (SPD) para simular el proceso de producción de GA₃ y determinar los costos de producción a un volumen de trabajo de 5 lts (escala laboratorio) y 20 lts. El análisis del proceso de producción de GA₃ en el simulador SPD se realizó utilizando las mejores condiciones de operación encontradas por el grupo de trabajo en el laboratorio de Biotecnología y Bioingeniería, del Instituto Tecnológico de Celaya (ITC). El proceso de producción de GA₃ se divide principalmente en tres etapas: fermentación, separación y purificación (Figura 1). Cada una de las etapas mencionadas involucra una serie de operaciones, en la etapa de fermentación se tiene que realizar la conservación de la cepa, la formación del inóculo y posteriormente realizar la fermentación, siendo esta última la etapa que consume mayor tiempo de operación. Finalizada la fermentación, se tiene que realizar la separación de biomasa, después la extracción del compuesto de interés (GA₃) y finalmente realizar la purificación.

Proceso de Producción de GA₃.

Para realizar la fermentación es necesario preparar un inóculo a partir de micelio de *Gibberella fujikuroi*, este proceso se lleva a cabo durante 38 horas, para posteriormente pasar a inocular el fermentador previamente esterilizado y cargado con el medio de cultivo necesario para la producción del microorganismo. El proceso de inoculación se realiza a 29°C, 280 rpm, esto durante 38 h, en esta etapa se logra una producción de biomasa de 7.5 g/l de peso seco, estas condiciones son las reportadas por [4]. El proceso de fermentación dura nueve días, se mantiene un pH de 5, 600 rpm, 1.5 vvm y 29°C, y esto logra una máxima concentración de 3.4 g/l de GA₃ en cada batch. Después de haberse cumplido el tiempo de fermentación, en el cual se logra la mayor producción de GA₃, se hace pasar el caldo producido a la etapa de separación de biomasa. Para esta etapa es necesaria una centrifuga filtrante, en la cual se logra una alta remoción, el 69% de los sólidos contenidos son removidos del caldo obtenido de la fermentación. Debido a que los sólidos no son retirados en su totalidad en la etapa anterior, es necesario realizar una ultra filtración, donde se remueven las partículas

sólidas más finas que hayan quedado en el caldo. Después de haber retirado los sólidos, se realiza la etapa de extracción de GA3 del caldo, para ello es necesario realizar una extracción con acetato de etilo como solvente. Después de tener el producto de interés atrapado en el solvente, se realiza la separación de estos dos compuestos, logrando una recuperación del 70% del solvente utilizado en la etapa de extracción, posteriormente éste es reutilizado en el proceso y con esto se ahorran costos generados por el consumo de solvente en el proceso. La etapa de purificación aún está en desarrollo, es por ello que no se tomó en el análisis del proceso. Finalmente, con toda esta información se procede a realizar el caso base en el simulador SPD (Figura 2), para posteriormente ser analizado.

La Figura 2 muestra el diagrama de flujo para el proceso analizado a escala laboratorio en el simulador. Antes de analizar el proceso de obtención de GA3 en el simulador, se realizó un análisis de datos experimentales generados por el grupo de trabajo de biotecnología y bioingeniería del ITC, para posteriormente contar con la información necesaria para trabajar con el simulador. Los datos de entrada al simulador se clasificaron en: (1) datos para el análisis económico y propiedades de los componentes puros y mezclas que participan en el proceso; (2) datos a las corrientes de alimentación del proceso; (3) datos para el balance de materia; (4) datos para los parámetros económicos; (5) otros datos como temperaturas en cada operación, velocidades de agitación, tiempo de operación de cada uno de los



Producción de GA3 en un reactor de tanque agitado de mezcla completa 7l (caso base), simulado en SPD.

equipos participantes en el proceso, y otros datos necesarios para el simulador. Posteriormente se analizó el caso de estudio, considerando un volumen de trabajo en el fermentador de 20 l, utilizando la simulación del caso base (escala laboratorio).

V. RESULTADOS

Considerando que un año tiene aproximadamente 330 días laborables y operando los tres turnos diarios, se encontró que se pueden realizar 36 batch al año con un tiempo para cada batch de 218 horas cada uno, logrando una capacidad de producción de 0.55 kg de ácido giberélico anual. Esto es considerando que solamente se cuenta con un solo equipo para cada operación del proceso, y que la concentración de producto en cada batch es de 3.4 g/l y considerando un volumen de trabajo en el fermentador de 20 l.

Otros datos que nos arroja el simulador, son las cantidades del consumo de la materia prima, costos generados por el consumo de cada una de las materias primas, costos de equipos para la inversión, costos de operación, entre muchos otros datos relevantes para un buen análisis económico. Cabe mencionar que todos estos costos están en dólares.

Análisis Económico

Para fines prácticos en el desarrollo de esta investigación se ha elegido como variable de análisis a la tasa de retorno (ROI). Es importante mencionar que dicha variable depende exclusivamente de la utilidad neta del proceso y de la inversión total inicial del mismo. A su vez, la utilidad neta está influenciada principalmente por los costos de materias primas, mano de obra, utilidad por venta del producto, y las variables del ejercicio fiscal (depreciación de los equipos, pagos de impuestos, etc.), esta variable muestra para el caso analizado un valor negativo ya que el costo de operación es mucho más elevado respecto a las utilidades obtenidas para el proceso. Se tomaron como variables fiscales una depreciación en línea recta a 15 años para los equipos del proceso, y una tasa de inflación del 4% anual. Se tomaron en cuenta los precios de mercado en México (para el 2013) de la materia prima involucrada en el proceso.

Se encontró además que la materia prima más costosa para el proceso es la fuente de carbono para la fermentación (glucosa), esto es un 33% del gasto total en materia prima, lo que nos indica que es de suma importancia buscar otra fuente de carbono menos costosa para mejorar el rendimiento económico del proceso.

VI. DISCUSIÓN

El presente trabajo muestra una perspectiva de la factibilidad de una planta productora de ácido giberélico a una escala en el fermentador de 20 l teniendo una producción de 3.4 g/l de GA3. Se puede observar, de acuerdo a los datos de la Tabla 1, que el proceso analizado a esa escala de producción no es económicamente factible,

LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS MULTIDISCIPLINARIAS

Variables Económicas	Producción de GA ₃ , 20 L
Capital Total de Inversión (\$)	4,968,535
Costo de Operación (\$/año)	6,044,300
Ingresos (\$/año)	94,667
Tasa de Producción Anual (Kg P/año)	2.249
Costo de Producción (\$/Kg P)	2,687,993.54
Ingresos Unit. De Producción (\$/Kg P)	42,100.00
Margen Bruto (%)	-6,284.78
Tasa de Retorno (%)	-114.23
Tiempo de Recuperación (años)	N/A

Resumen económico del proceso de producción de GA₃

ya que los costos de operación son muy elevados comparado con la ganancia que se tiene, esto en gran medida es debido a los tiempos necesarios para la fermentación y a que los equipos necesarios para esta etapa son muy costosos, lo que hace que se tenga un ROI negativo. Sin embargo, analizando otras variables, hay datos muy alentadores, como en el análisis de utilidad bruta, que nos muestra que es económica la parte de insumos para el proceso y que la ganancia del producto es considerable.

Una característica importante de SuperPro Designer es que facilita la estimación de los costos de capital y operación, y que también realiza la evaluación económica preliminar, análisis de rentabilidad y análisis de flujo de dinero en efectivo, ayudando en el análisis de factibilidad económica del proceso.

VII. CONCLUSIONES

Es necesario realizar el análisis para un proceso a una escala mayor y encontrar el tamaño óptimo de producción. También se debe considerar agregar al proceso

más equipos para la etapa de fermentación, y con esto, el resto de los equipos se aprovechan y el número de batch por año aumenta en gran medida, ya que el tiempo de operación del fermentador es de 38 h. Recordemos que se consideró solamente un equipo para cada una de las etapas del proceso, lo cual hace que se produzcan pocos batch al año. Se encontró también que la fuente de carbono para la etapa de fermentación (glucosa) es la materia prima más costosa del proceso, ocasionando que el costo de estas se eleve en gran medida, por lo cual es necesario buscar otras alternativas como fuente de carbono para minimizar el costo.

Por otra parte se demuestra que las herramientas de simulación son muy útiles en el diseño de procesos. Prácticamente el simulador corresponde a un laboratorio virtual de todo el proceso, permitiendo conocer las implicaciones que tiene en cualquier momento el cambio de alguna propiedad o variable. Para el caso de producción de GA3, el simulador SuperPro Designer permite de manera rápida tener un resultado en cuanto a la factibilidad económica o directamente con la producción, por ejemplo si se desea investigar qué pasa si alguna variable cambia, como puede ser la concentración en el fermentador de GA3, o si alguna condición de alguno de los equipos se modifica.

VIII. REFERENCIAS

BOMKE C, Tudzynsk B., *Diversity, regulation, and evolution of the gibberellin biosynthetic pathway in fungi compared to plants and bacteria*, Phytochemistry, Vol. 70, p. 1876-1893, 2009.

FERNÁNDEZ Martín, R., Reyes, F., Doménech, C. E., Cabrera, E., Bramley, P. M., Barrero, A. F., Avalos, J. y E. Cerda-Olmedo., *Gibberellin biosynthesis in gib mutants of Gibberella fujikuroi*, The Journal of biological chemistry, Vol. 270, p. 14970-14974, 1995.

OLLER López J.L., Avalos, J., Barreto, A.F. y Oltra J.E., *Improved GA1 production by Fusarium fujikuroi*, Microbiology and Biotechnology, Vol. 63, p. 282-285. 2003.

ESCAMILLA Silva, E.M., Dendooven, L., Uscanga-Reynell, J.A., Monroy-Ramírez, A.I., González-Alatorre, G. y M.M. de la Torre, *Morphological development and gibberellin production by different strain of Gibberella fujikuroi in shake flask and biorreactor*, World Journal of Microbiology and Biotechnology, Vol. 15, p. 753-755. 1999.

LA COMPOSTA COMO ALTERNATIVA SUSTENTABLE EN EL APROVECHAMIENTO DE LOS RESIDUOS ORGÁNICOS EN EL POBLADO DE LOMITAS, NACAJUCA, TABASCO

**MC. Trinidad Magaña Ramírez
MC. Rosa del Rosario Collado Torres
Dra. Josefina Campos Cruz**

I. RESUMEN

En la actualidad la generación de grandes volúmenes de desechos orgánicos verdes están siendo desaprovechados en vez de ser aprovechados para la elaboración de abonos orgánicos, actualmente mediante un programa de educación ambiental en el poblado de Lomitas, Nacajuca, Tabasco se realizó un proyecto en el cual se realizaron tres tipos de compostas con los desechos que se encuentran en los huertos de traspatio y en los potreros, el material que se utilizó mostro cambios físicos durante el compostaje tales como, cambio de apariencia, textura y color. Donde Los Abonos orgánicos fueron empleados para los cultivos agrícolas así como para la propagación de las plantas de interés. La participación de los dueños de la parcela fue vital, ya que al obtener la composta se pudo realizar la propagación asexual de acodo aéreo, así como la fertilización de los suelos en los cuales se pudo sembrar las plantas reproducidas por dicho método.

Palabras claves: Desechos orgánicos, composta, abono, propagación asexual,

II. INTRODUCCIÓN

La educación ambiental está considerada como una medida importante para frenar la degradación medio ambiental. Sin embargo para conseguir esta función la Educación Ambiental debe llevarse a la práctica diaria, como si de un ritual se tratara, de nuestra trascendencia histórica para la vida del planeta[1]. Actualmente en las zonas rurales las personas tras no haber espacios habitables empiezan a ubicarse en terrenos que anteriormente eran lagunas temporales o vasos reguladores los cuales con la elaboración de canales y compuertas se ha logrado cambiar los cursos de las aguas. Para ello es necesario mostrar los principios de educación ambiental en la cual se tomó encuentra sistema cultural (tradiciones, creencias, valores) medio natural (ciclos de nutrientes, poblaciones, agua, suelo, clima, recursos) organización social (tejido normativo, organización (autoridad, propiedad) movilidad geográfica) base económica (producción, distribución y consumo). Por lo que fue de importancia reconocer que los recursos no se deben utilizar a un ritmo superior al de su ritmo de regeneración, que los

contaminantes no deben sobre pasar un ritmo superior al cual la naturaleza es capaz de absorber o neutralizar, y que los recursos no renovables se deben utilizar a un ritmo más bajo que el que el capital humano creado pueda reemplazar al capital natural perdido[2]. De esta manera las personas bien podrían encontrar un equilibrio entre su entorno, sus necesidades y tener la necesidad de ver los cambios que se han presentado en los campos agrícolas al tener un alto grado de erosión debido al abuso excesivo que por los cultivos tradicionales o el sobre pastoreo, debido a ello en las áreas se ha incrementado el uso de fertilizantes inorgánicos así como herbicidas lo que trae daños a la salud y al medio. Por este motivo se trabajó en el poblado Lomitas perteneciente al Municipio de Nacajuca, en la cual se implementó un proyecto en la que elaboraran varias técnicas para la elaboración de fertilizantes orgánicos que permitirán el mejoramiento de los suelos y la realización de buenas prácticas para el buen manejo de los residuos orgánicos e impedir la quema de sus residuos que afectan al ambiente y contribuyen al cambio climático; presentado estragos en sequias largas y lluvias muy abundantes lo cual afecta de manera general a nuestro estado.

III. OBJETIVOS

Elaborar un programa de Educación Ambiental que contribuya al cambio de actitudes en los pobladores de la comunidad en la elaboración de abonos orgánicos.

III.1 *Objetivos Particulares*

- Dar a conocer una nueva opción para el manejo de residuos orgánicos vegetales tratar de evitar o reducir el uso de abonos químicos.
- Se estableció un área de composteo anaerobio para el manejo de los residuos orgánicos de origen vegetal.
- Se elaboraron propagaciones asexuales por acodo para árboles frutales.

IV. MATERIALES Y METODOS

En el poblado Lomitas se localiza en el municipio de Nacajuca, Tabasco. Posee un clima predominante es cálido húmedo Am(f) con abundantes lluvias en verano, presenta una temperatura media anual de 26.4°C, con máximas de 44°C y mínimas de 12°C. Se encuentra ubicada a una Longitud: -92°96'16'' N Latitud: 18°06'44'', el uso del suelo actualmente está destinado a la ganadería. (INEGI, 2010). La localidad se encuentra a una mediana altura de 10 msnm. El proyecto se realizó en las parcelas del Sr. Jorge Arturo de la Cruz Serino.

Se inició con la recopilación bibliográfica y búsqueda de información en internet con un espacio de un mes en los cuales se dio la oportunidad de consultar la base de datos de INEGI (2010).

Los materiales que se utilizaron fueron los siguientes.

Material	Cantidad
Palas rectas	1
Licuadora	1
Machete	1
Navaja para injertar o cuchillo simple	1
Plástico transparente	10
Abono o tierra negra	1Kg.
Hilos para amarrar	3 mt
Enraizador	200 gr
Agua para humedecer la tierra	1 litro
Tijera de jardinero o cuchillo simple	1
Maceta para el trasplante	6
Cocoite (<i>Gliricidia sepium</i>)	1Kg.
Excremento de vaca seco	2Kg
Azúcar	1 ½ Kg.
Ceniza	1 Kg.
Humus de lombriz roja californiana (<i>Eisenia foetida</i>)	2 Kg.
Leche	1 Lt.
Levadura	100 g.
Cubeta	19 Lt.
Agua	15 Lt.

IV.I Metodología

Se realizó un diagnóstico histórico socio ambiental con habitantes y de la comunidad que me permitieran conocer los antecedentes de la comunidad y la relación que aun guardan con sus usos y costumbres aplicadas al medio ambiente. De esta manera nos permitió elaborar una estrategia de aprendizaje la cual se basara en el constructivismo enfocado a la agricultura orgánica la cual define como un sistema holístico de producción[3] que promueve y mejora la salud del agro ecosistema, incluyendo la biodiversidad, los ciclos bio geoquímicos y la actividad biológica del suelo. Esto se logra utilizando en lo posible métodos culturales biológicos y mecánicos en oposición a materiales sintéticos para satisfacer cualquier función específica dentro del sistema [3].

Después de obtener los resultados del diagnóstico se realizaron visitas dos veces por semana tomando en cuenta como horario de visita las tardes ya que en ese momento se encuentran libres. Se realizaron prácticas de composteo anaerobio en el cual se relazaron excavaciones y ellas se depositaron hojas secas y excremento de vaca el cual con las esporas de hongos que posee los vacunos en sus estómagos en la descomposición de la hojarasca. Con la finalidad de elaborar abonos líquidos se realizó un biodigestor[4] casero el cual ayudara a romper el ciclo natural de la descomposición y este se transforme en fertilizantes y controlar las emisiones de metano uno de los principales componentes del efecto invernadero pasado dos

LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS MULTIDISCIPLINARIAS

meses se revisara el digestor casero y se conocerá si este ya puede ser aprovechado para fertilizar mediante fumigación y los sedimentos se utilizaran también como abonos sólidos. Otro método para la elaboración de abonos será la elaboración de una lombricomposta, para ello se utilizara una cubeta tres cubetas de 20 litros en las cuales se colocara excremento de vaca y hojarasca seca, esta deberá mantenerse húmeda al 60% para que las lombrices rojas californianas (*Eisenia foetida*) de ellas se obtendrá humus (excremento de lombriz) y humus líquido (lixiviados) los cuales serán utilizados como fertilizantes[5].

Con los abonos obtenidos se realizaron propagaciones asexuales por acodo de Guanabana, (*Anona muricata*) Carambola (*Averrhoa carambola*), Mango (*Mangifera indica*) .

V. RESULTADOS

En la Figura 1 se presenta las primeras pláticas con las personas del poblado Lomitas. Donde se les hacía saber la importancia que cumplen los suelos fértiles para el uso agrícola y como en ella esta involucrados los micro y macro organismos y la forma en la cual podemos hacer que ellos se integren a los suelos con la elaboración de compostas anaerobia.

En la figura 2 se encontró que a una profundidad de 80 cm encontramos barro, lo que impide el desarrollo de raíces de árboles frutales.

Tras el interés de fortalecer sus cultivos se dio seguimiento a la elaboración de un bio-digestor casero. Del cual se obtuvieron abonos líquidos para fertilizar



Material didáctico de papel bond utilizado para explicar la forma en la cual uso indiscriminado de los suelos agrícolas los llevan a la erosión y empobrecimiento de su fertilidad.



Abriendo una poza en el suelo para colocar hojarasca y estiércol seco de ganado vacuno.

de manera líquida los cultivos de plantas anuales y perenes. Y solidos por sus residuos para la alimentación de las lombricompostas.

En ellas se utilizaron los recursos con los que se encuentran en el entorno Fig. 3, Fig. 4 y Fig. 5.



Excremento de ganado vacuno para agregarlo al bio-digestor.



Niño licuando hojas de cocoite para colocarlo en el bio-digestor.



Bio-digestor casero elaborado en el poblado Lomitas correspondiente al municipio de Nacajuca Tabasco.

Se realizará la propagación asexual por acodo [6] con árboles frutales utilizando como sustrato el humus de lombriz Fig. 6 y Fig. 7. y se fumigaron árboles frutales y hortalizas con fertilizante líquido orgánico.



Elaboración de bolitas de humus para propagar mediante acodo los árboles frutales.



Envoltura de tallo para la propagación de una nueva planta

VI. DISCUSIÓN

De acuerdo al diagnóstico realizado para el mejoramiento de suelos[7] y a la acción participativa permitió acciones formativas relacionadas con el manejo adecuado de los RSU de origen orgánico para la elaboración de abonos orgánicos y disminuir la quema de estos e impidiendo las emisiones de CO₂ a la atmósfera lo que permitió la formación de (conocimientos, habilidades actitudes y valores) que son de importancia central para la ejecución de una tarea como es el cuidado del medio ambiente, el ahorro de recursos, los valores y el desarrollo de las personas en su comunidad.

VII. CONCLUSIONES

Para el diseño del programa de Educación Ambiental se tomaron en cuenta aspectos de acuerdo al nivel educativo, económicos en el ahorro de insumos, salud pública al manejo adecuado de los RSU, producción agrícola en un consumo sano de sus cultivos entre otros. De acuerdo los resultados del diagnóstico cualitativo permitieron elaborar una planeación del programa de intervención de Educación Ambiental basado en la teoría pedagógica del constructivismo, y aprendizaje cooperativo en donde todos los miembros de la familia pueden participar de acuerdo a las habilidades y característica de cada persona.

VIII. REFERENCIAS

- LEFF, E. *Pensamiento Ambiental Latinoamericano: Patrimonio de un Saber para la sustentabilidad*. en VI Congreso Iberoamericano de Educación Ambiental. 2012.
- VALERA, L., M.E.C.M. del Csrmen, and L. Espinosa, Karen Mora Corona.
- ALIMENTARIUS, C., *Principios Generales de higiene de los Alimentos*. CAC/RCP, 2003: p. 1-1969.
- CASTELLANOS Vásconez, J.G., *Caracterización y estudio económico del proceso de bi-digestión de excrementos de ganado vacuno como alternativa para obtener biogás y abonos en una hacienda de producción lechera de la Sierra Ecuatoriana*. 2011.
- CASCO, C.A. and C. Iglesias, *Producción de biofertilizantes líquidos a base de lombricompost*. Trabajo final para obtener el título de Ingeniero Agrónomo Universidad Nacional del Nordeste. Argentina, 2005.
- BACHILLER, A., et al., *Manual de reforestación y cultivo de alcornoque [quercus suber l.]*. 1999: Instituto Nacional de Investigación y Tecnología Agraria y Alimentaria.
- PRITCHETT, W.L. and J.H. Vega, *Suelos forestales: propiedades, conservación y mejoramiento*. 1986: Limusa.

DESARROLLO DE UN PROGRAMA DE EDUCACIÓN AMBIENTAL COMO MODELO ECONÓMICO ALTERNATIVO PARA UN DESARROLLO SUSTENTABLE EN NEGOCIOS FAMILIARES

**Rosa del Rosario Collado Torres¹
Concepción Angulo Gómez¹
A. Mayte Ruiz de Dios²
Trinidad Magaña Ramírez³
Rosa Felicita Ortiz Ojeda¹**

I. RESUMEN

La siguiente investigación pretende realizar un programa de Educación Ambiental que ayude a mejorar las condiciones socioambientales [1] de las familias de la comunidad de Rivera Alta Jalpa de Méndez, en la reducción de la pobreza y fomenta el trabajo colectivo hacia el desarrollo sustentable en. Para llevar a cabo el desarrollo de este programa se realizó entrevistas y encuestas a los pobladores con la intención de conocer sus inquietudes y poder partir esta información para la elaboración del programa, siendo los temas de mayor relevancia: la falta de empleo, la contaminación por la generación de residuos sólidos, el aprovechamiento y distribución del agua, entre otros[2]; Todo esto con miras al rescate de los valores en la conservación del medio ambiente para las nuevas generaciones y que de esta forma ayuden a la comunidad en donde habitan para tratar de mejorar su calidad de vida. Es necesario implementar prácticas de Educación Ambiental para que los individuos aprendan a sentirse parte de la sociedad y desarrollen la capacidad de aprender a aprender [2] y al mismo tiempo aprender a desaprender prácticas nocivas para su salud y para el medio ambiente.

II. INTRODUCCIÓN

El Decenio de las Naciones Unidas de la Educación para el Desarrollo Sostenible (DEDS 2005-2014) integró los principios, valores y buenas prácticas para desarrollo sostenible en todos los aspectos de la educación ambiental y su aprendizaje, con miras a abordar los problemas sociales, económicos, culturales y medioambientales del siglo XXI a través de la UNESCO [5].

Por ello se ha considerado integrar las principales bases para entender la relación entre el ser humano y la naturaleza, así como los principios para actuar ante “la problemática ambiental que nos afecta a todas las personas por igual, sin

importar su raza o estatus social” y dado que “se observa un desequilibrio entre un desarrollo económico cada vez más globalizado y una problemática ambiental, la cual debe ser atendida, asumiendo la responsabilidad de estar comprometidos a través de la docencia, investigación y acciones sociales que permitan la extensión de dichos objetivos [4].

El Decenio de las Naciones Unidas de la Educación para el Desarrollo Sostenible (DEDS 2005-2014) integró los principios, valores y buenas prácticas para desarrollo sostenible en todos los aspectos de la educación ambiental y su aprendizaje, con miras a abordar los problemas sociales, económicos, culturales y medioambientales del siglo XXI a través de la UNESCO [5]. Por ello es importante desarrollar las capacidades en los individuos de manera integral, en los procesos de aprendizaje centrado en los cuatro pilares fundamentales de la educación en “ser, saber, hacer y convivir”, esto hace necesario un cambio radical en la educación siendo necesario un planteamiento humanístico del aprendizaje a lo largo de toda la vida con miras al desarrollo social, económico y cultural [6]. En la actualidad el Capital humano es importante para el crecimiento económico pero el aprendizaje es esencial al desarrollo humano y por tanto es un fin en sí mismo. “La Educación debe facilitar a todos, lo antes posible el pasaporte para la vida, que le permitirá comprenderse mejor a sí mismo, entender a los demás y participar así en la obra colectiva y la vida en sociedad” [6].

III. OBJETIVO GENERAL

Realizar un programa de Educación Ambiental mediante un diagnóstico socio-ambiental para la concientización sobre la problemática del entorno natural y el aprovechamiento sustentable de los recursos con que cuenta la comunidad.

III.1 *Objetivos específicos*

- Realizar diagnóstico socio-ambiental en la comunidad.
- Desarrollar talleres de acuerdo al análisis de los temas y su orden de importancia, con respecto al programa de educación ambiental.
- Elaborar estrategias didácticas de educación ambiental y sustentabilidad que faciliten su enseñanza.

IV. METODOLOGÍA

En todo programa o modelo educativo que se vaya a impartir es necesario aplicar un diagnóstico que nos permita rescatar los conocimientos previos de los individuos para poder analizar los datos brindando así información que nos ayuden a generar los pasos que se llevarán a cabo; así como la gestión del desarrollo de la metodología y la aplicación de la intervención ambiental dentro del marco educativo.

La metodología empleada para el desarrollo de esta investigación se deriva del paradigma cualitativo, basado en documentos, entrevista y observación directa. La metodología cualitativa es una investigación que busca comprender los hechos o fenómenos sociales desde su propio contexto: las propias palabras de las personas, habladas o escritas, y la conducta observable. La base de este modelo de investigación es la interpretación además de ser de tipo flexible, no se acaba sino hasta la misma culminación de un estudio.

En todo programa o modelo educativo es necesario la realización de un diagnóstico [7] para tener un estudio previo a toda planificación o interpretación y comprender su funcionamiento de tal manera, proponer cambios en el mismo y cuyos resultados sean previsibles.

Las etapas del diagnóstico se determinó considerando los siguientes aspectos: económico, social y ambiental, de acuerdo a una muestra de la población, inventarios de flora y fauna, recopilación bibliográfica y busca de información en internet consultando la base de datos del INEGI (2010).

IV.I Diseño del programa de educación ambiental no formal para la comunidad

Para el diseño del programa de Educación Ambiental se tomarán en cuenta, aspectos educativos, económicos, salud pública, producción agrícola, entre otros. Se retomarán los temas considerando los instrumentos como: entrevistas y encuestas donde se inició la búsqueda de información bibliográfica para elaboración de la temática del programa de intervención de Educación Ambiental y con el objetivo de identificar las principales necesidades que tiene la comunidad, analizándolas e integrándolas en las propuestas de con el fin concretarlas en un breve manual de Educación ambiental. Basándonos en indicadores de sustentabilidad: nivel escolar, ingresos económicos, población, educación ambiental, uso y manejo de la basura.

V. RESULTADOS

Las personas al inicio de nuestra investigación se mostraron apáticas porque piensan que entender temas ambientales es una pérdida de tiempo y que ellos no pueden hacer nada en contra del sistema. Sin embargo la mayoría de las personas se sienten interesadas con las temáticas y las distintas actividades relacionadas con el ahorro de la económica familiar enfocada al desarrollo sustentable, de las cuales se obtendrán el máximo aprovechamiento de los recursos de la localidad a través manualidades con materiales de reúso, papel reciclado, involucrando la participación acción de personas de diferentes edades. Esta actividad se realizara con la finalidad de generar conocimientos teóricos y prácticos del ahorro y reutilización de los recursos de nuestro medio ambiente. Se realizaran talleres a niños(as) utilizando el dibujo como una estrategia didáctica para mejorar el proceso didáctico en el área de ciencias naturales y las problemáticas de tipo social que lo afectan[8]. Se aplicaran talleres con niños(as)

LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS MULTIDICCIPLINARIAS

utilizando como estrategia educativa, la formación de grupos e involucrar a las mujeres y niñas como administradoras actuales y futuras de los recursos del hogar. Para lo cual se les regalara un paquete de lombrices rojas californianas (*Encyclia fetida*) para que las utilicen como agentes degradadores de sus áreas de composteo de sus desechos orgánicos verdes. Se implementara un programa de reforestación de árboles frutales con la intención de fomentar el interés de su auto consumo, como un detonante del ahorro familiar en épocas de cosecha. A las familias que tengan aves de corral se les elaborara un inventario de las plantas silvestres y domésticas que estuviera dentro de la dieta de las aves y así enriquecerla con maíz posterior a su consumo. Con los diferentes árboles frutales identificados en la comunidad se elaboraran distintos productos, como un rescate de las diversas semillas (germoplasma) y de sus diversos usos.

De acuerdo al estudio socio ambiental realizado en la comunidad, como se muestra en la (fig.1) se realizó una plática con habitantes para saber sus inquietudes con respecto a la presentación del programa educativo a desarrollar.

Se realizó una visita a la escuela de la comunidad como un acercamiento con los niños y docente para explicarles de manera detallada las actividades en las cuales serán involucrados como integrantes de la comunidad y generación futura. (fig. 2)



Talleres de reutilización de recursos de desecho.

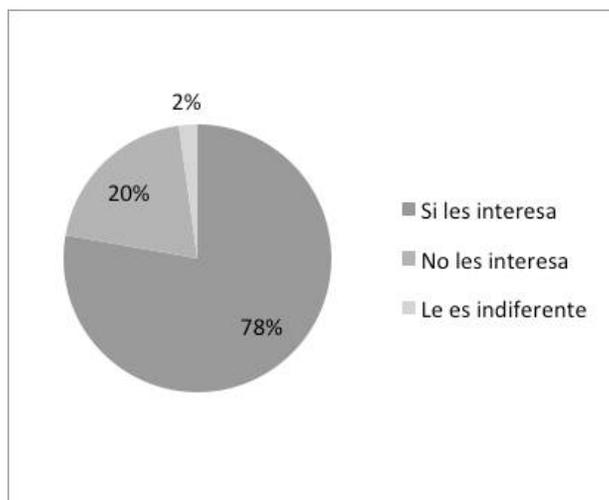


Plática con niños de la comunidad.

VI. DISCUSIÓN

Con el estudio socio ambiental que se llevó a cabo en la comunidad de Rivera Alta, perteneciente al municipio de Jalpa de Méndez Tabasco. El 78 % de las personas encuestadas respondieron que estaban interesadas y conscientes de que era necesario el programa de Educación ambiental con la intención de conocer el aprovechamiento los recursos naturales con los que cuenta su comunidad y como estos podrían ser empleados para la elaboración de productos que puedan comercializarse y así obtener un ingreso económico. Mientras el 20% demostró desinterés pues consideran que estas actividades son una pérdida de tiempo,

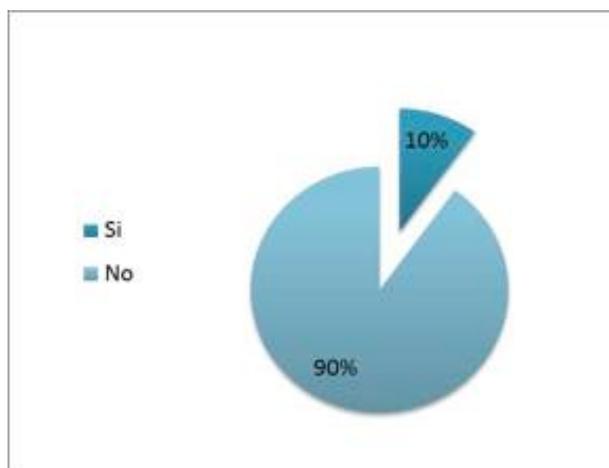
que son actividades en donde no se beneficiaran en nada. Y solo el 2% mostro total indiferencia en cuanto a la propuesta, pues consideraron que la realización de esta propuesta es otro programa de gobierno y que solo se benefician los que la ejecutan (figura 1).



Importancia de la Educación ambiental

Mientras tanto el 78% menciona que sería necesario tomar cursos y/o talleres para conocer la forma en la cual pueden lograr un mejor aprovechamiento de los recursos naturales de su localidad; creando así una conciencia de conservación.

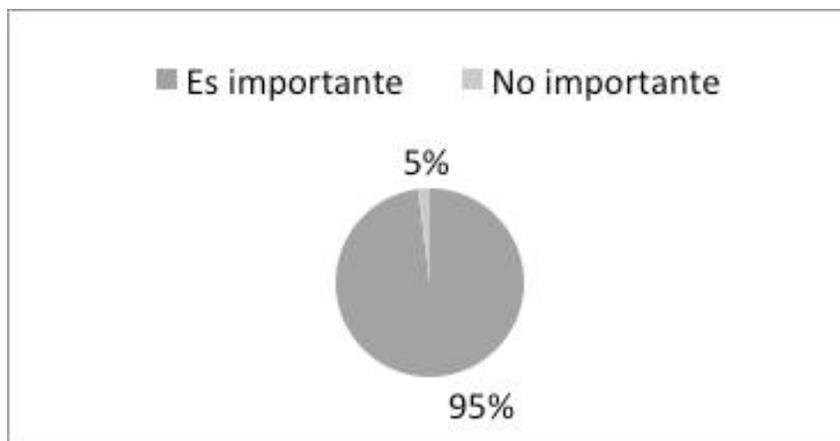
El 96% de los pobladores restantes vieron la importancia que tenía la asistencia a los talleres relacionados con la Educación Ambiental, puesto que ellos pueden implementar sus saberes locales[10], que en la actualidad le han otorgado muy poca importancia pero permiten lograr un ahorro familiar y una mejor calidad de vida.



Conocimiento del término de Desarrollo sustentable

LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS MULTIDISCIPLINARIAS

La respuesta al conocimiento del término desarrollo sustentable figura 2, implica que 90% los encuestados comentaron que donde normalmente escuchan ese término es en los discursos políticos. En su ambiente laboral no se les ha dado ninguna información al respecto. Un 10% comentaron que se les impartió el taller donde se definió el desarrollo sustentable de forma amplia y con aplicación local, despertando cierto interés de realizar diversas actividades que contribuyan a la economía familiar.



Consideración del manejo de buenas prácticas para el cuidado del medio ambiente

La mayoría de los habitantes encuestados coinciden en que es de vital importancia el ahorro de la materia prima, ya que el gasto en la adquisición de materiales para emprender cualquier negocio familiar les afecta en su economía de manera considerable. De esta manera, aprender por medio de la Educación Ambiental, las buenas prácticas y el desarrollo sustentable, facilitarían la forma de reutilizar o aprovechar al máximo todos los insumos con los que se cuentan, procurando no desperdiciarlos o agotarlos (95 %). Al 5 % que no contestó le parece irrelevante lo anterior (figura 3).

VII. CONCLUSIONES

Tomando como base los elementos anteriores se plantea un diagrama, figura 4 en la cual puede visualizarse la construcción de los elementos de un modelo alternativo para el desarrollo del programa ambiental y al mismo tiempo integrar necesidades de la comunidad de manera transversal y holística en los talleres que se pretenden realizar. Promover el empleo sustentable, la integración social y protección de todos los derechos humanos, como principios del desarrollo sustentable. La educación ambiental debe de estar presentes en todas las actividades que realizamos, además de los logros cognoscitivos. La educación ambiental debe valorar la competencia en la toma de decisiones, la solución de problemas y la organización para la acción, así como los valores que determinan

la orientación de las personas hacia el cuidado del el medio ambiente a través del desarrollo sustentable en la comunidad.



Diagrama de flujo sobre la transversalidad de la educación ambiental en los talleres en el poblado de Rivera Alta, Jalpa de Méndez, Tabasco. Elaboración propia.

VIII. REFERENCIAS

HERNÁNDEZ, E.S.L. and A.R.R. Luna, *Programa Jalpa, limpio y verde, políticas públicas y educación ambiental para comunidades saludables*. Horizonte sanitario, 2002. 1(1): p. 26-37.

NOVAK, J.D., et al., *Aprendiendo a aprender*. 1988: Martínez Roca Barcelona.

AVENDAÑO, W.R., «La educación ambiental (EA) como herramienta de la responsabilidad social» (RS). *revista. luna. azul*, 2012. 35: p. 94-115.

VILCHES, A. and D. Gil Pérez, *La educación para la sostenibilidad en la Universidad: el reto de la formación del profesorado*. 2012.

AGUILAR Correa, C.M., *Bases conceptuales y metodológicas de la educación ambiental*. Una evaluación de conceptos estructurantes de ecología en la enseñanza secundaria. 2013.

DELORS, J., *La educación a lo largo de la vida*. La educación encierra un tesoro, 1996: p. 107-121.

RODRÍGUEZ, A.J., *Guía de elaboración de diagnósticos*. Editorial Kapeluz. Buenos Aires, 2007.

RODRÍGUES Esteves, P.J., *El dibujo como dispositivo pedagógico*. Fundamentos del dibujo en la enseñanza contemporánea de las artes plásticas, 2012.

PEZOA, A., et al., *Estrategias de Conservación de la diversidad biológica*. Libro Rojo de la Flora Nativa Sitios Prioritarios para su conservación, 2001: p. 273-280.

TOLEDO, V.M., «La memoria tradicional: la importancia agroecológica de los saberes locales». *Leisa Revista de agroecología*, 2005. 20(4): p. 16-19.

RELACIÓN EXISTENTE ENTRE LA DISCIPLINA ESCOLAR Y EL APROVECHAMIENTO EN EL AULA EN LOS ALUMNOS DE LA LICENCIATURA EN ENFERMERÍA DE LA DIVISIÓN ACADÉMICA MULTIDISCIPLINARIA DE JALPA DE MÉNDEZ

**Rosa Felicita Ortiz Ojeda
Herman Aguilar Mayo
Rosa del Rosario Collado Torres**

I. RESUMEN

El presente trabajo de investigación aborda el problema de la disciplina en las escuelas como un factor que influye en el aprovechamiento escolar; tema trascendental y de actualidad, en razón de que día a día va en aumento esta problemática. El propósito general es analizar la relación entre la disciplina escolar y el aprovechamiento escolar; para ello se aplicó la metodología mixta, se diseñaron instrumentos para la recolección de los datos, los cuales fueron graficados y analizados por cada variable. De acuerdo a los resultados que se obtuvieron, se encontró que la disciplina es un factor determinante en el aprovechamiento escolar de los alumnos objetos de este estudio.

II. INTRODUCCIÓN

Al conceptualizar la disciplina José María Valero García menciona que la “disciplina debe considerarse como parte del proceso de enseñanza-aprendizaje, pero sin represión estoy segura que la mejor disciplina es la motivación, hacer responsables a los alumnos mejor que hacerlos sumisos. Para poder educar se necesitan normas, pero es conveniente que éstas sean aceptadas y no impuestas. Los maestros deben tener muy presente este principio psicológico: sólo educaremos en la medida en que seamos aceptados” [1].

Disciplina y control del comportamiento son conceptos en constante interacción que en ocasiones se utilizan como sinónimos y en ambos subyace la noción de orden. En el ámbito educativo la disciplina escolar se entiende como el conjunto de normas que regulan la convivencia en la escuela. Este conjunto de normas se refiere tanto al mantenimiento del orden colectivo como a la creación de hábitos de organización y respeto entre cada uno de los miembros que constituyen la comunidad educativa [8]. El concepto de disciplina ha evolucionado de acuerdo a los diferentes modelos pedagógicos que se enfocan a este tema, es necesario establecer reglas o normas para llevar a cabo ciertas actividades en un ambiente armónico. De esta manera se debe entender, la importancia que tiene para

el desarrollo de cada alumno, para sus actividades y para el maestro crear un ambiente que permita generar hábitos que ayuden al alumno a lograr ser responsable, llegando a los conocimientos que corresponde.

De acuerdo con los datos que se recolectaron en el periodo escolar de 2014-2015 de la División Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez y al propósito general de la investigación que fue analizar la relación entre disciplina y el aprovechamiento escolar de los alumnos de la Licenciatura en Enfermería de la División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, campus donde se presentan problemas de incumplimiento del reglamento escolar por parte de los alumnos logrando identificar los factores que causan la falta de disciplina en el aula y la relación que existe con el aprovechamiento escolar siendo este el objetivo general de la investigación, de causales de la deserción escolar; sin embargo, ninguno en particular, precisa los motivos de dicha problemática ya que reconocen que es una decisión personal y como tal, en ella interfiere el entorno social y las circunstancias que, en particular, se le presenten al sujeto.

El análisis de la disciplina escolar se aborda desde las diferentes perspectivas del campo educativo y con las cuales se buscan los resultados e información necesaria para el análisis y la realización de una propuesta, así mismo tener presente la importancia que esta tienen en el aula para que el proceso de enseñanza aprendizaje sea significativo en el alumno y formar estudiantes autónomos. Según [2] “la disciplina es el conjunto de estrategias que los adultos podemos aplicar para que los alumnos a nuestro cargo puedan distinguir lo aceptable de lo inaceptable de su conducta y de la de los demás”.

III. OBJETIVOS Y METAS

Analizar la relación que tiene la disciplina con el aprovechamiento escolar de los alumnos de la Licenciatura en Enfermería de la División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez, para identificar los factores que determinan la problemática.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo de investigación se abordó desde el modelo mixto que representa la integración o combinación entre los paradigmas cualitativos y cuantitativos para dar profundidad a los datos y a la contextualización del ambiente, porque aporta un punto de vista natural y holístico de la problemática en estudio. [3] Consideran, en un sentido amplio, la investigación cualitativa como “aquella que produce datos descriptivos: las propias palabras de las personas, habladas o escritas, la conducta observable” y el objetivo de esta es la comprensión, centrando la indagación en los hechos. También se usan los estudios exploratorios que permiten aproximarse a fenómenos desconocidos, con el fin de aumentar el

grado de familiaridad y contribuyen con ideas respecto a la forma correcta de abordar una investigación en particular.

V.I Diseño del Instrumento para la obtención de información (encuesta de disciplina escolar)

El cuestionario de disciplina escolar de esta investigación se diseñó de la siguiente manera: 16 reactivos para los alumnos; siendo el objetivo de la encuesta la obtención de información de la situación que distingue a los alumnos disciplinados e indisciplinados y la comparación entre su aprovechamiento escolar; las cuales muestran la importancia que tiene en el proceso, es importante mencionar que no basta contar con información acerca de la situación que se presenta, si no también se busca conocer qué tanto influye en su aprovechamiento escolar y que tan significativa es en su formación profesional.

V.II Aplicación de la encuesta

La encuesta fue aplicada a los alumnos que cursan la Licenciatura en Enfermería de primer y tercer ciclo. La División académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez cuenta con siete grupos de la Licenciatura en Enfermería con aproximadamente 45 alumnos cada grupo, sumando un total de 324 alumnos de los cuales tres son de tercer ciclo y cuatro de primero [4].

Los sujetos de investigación son los alumnos de la Licenciatura en Enfermería de nuevo ingreso y de tercer ciclo. Debido a que la División es de reciente creación y la población es pequeña, trató de aplicarse la encuesta a todos los alumnos, por diferentes circunstancias los alumnos encuestados fueron 252. Se observan las conductas de ese mismo número de estudiantes. Para el presente trabajo se muestran las siguientes preguntas: “¿El ambiente del aula de clases favorece tu aprovechamiento escolar?”, “¿Con qué frecuencia se presentan problemas de indisciplina en el aula?” y “¿Qué situaciones conflictivas se presentan en tu grupo?”.

V.III . Instrumentos de recolección de datos

La obtención de los datos se llevó a cabo mediante técnicas que proporcionaron la realidad natural y compleja que se pretende estudiar y que resulte más comprensible y fácil de interpretar.

Las técnicas utilizadas son dos:

- Encuestas
- Observaciones

V. RESULTADOS

V.I Análisis y procesamiento de la información

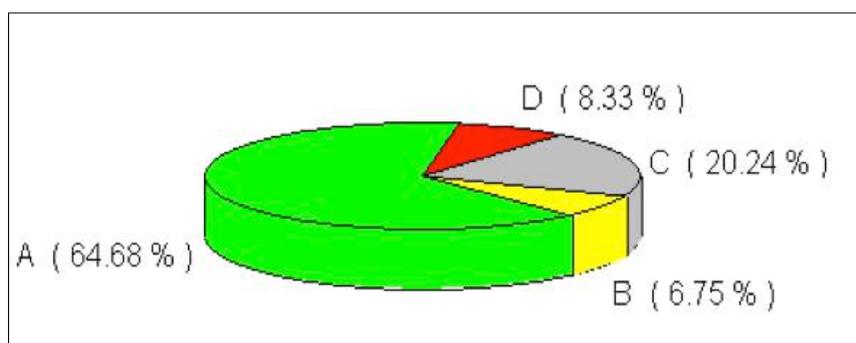
El análisis y procesamiento de la información se hizo a través de la hoja de cálculo de Excel donde se representaron gráficamente los resultados que reflejan lo importante que es el factor disciplina en el nivel de aprendizaje de los alumnos, en particular de la escuela objeto de estudio de la presente investigación.

LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS MULTIDICIPLINARIAS

A continuación se muestran cada una de las preguntas y sus respectivas respuestas en una tabla con las frecuencias y porcentajes de acuerdo a los cuestionarios aplicados a los alumnos, asimismo una gráfica de pastel de los mismos datos:

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje
A) Si	163	64.68 %
B) No	17	6.75 %
C) Muchas veces	51	20.24 %
D) Pocas veces	21	8.33 %
Total	252	100.00 %

¿El ambiente del aula de clases favorece tu aprovechamiento escolar?



Porcentajes de respuestas de la pregunta 1.

En la Tabla 1 y Figura 1 se muestra que el mayor porcentaje, una tendencia del 64.6% de los alumnos mencionan que el ambiente en el aula es un factor que ayuda al alumno a tener aprovechamiento escolar y es importante mencionar que como docente es nuestra responsabilidad propiciar y ayudar para que se consiga el ambiente adecuado y entonces alcanzar éxito en el proceso de enseñanza-aprendizaje, el 20.2 % menciona que muchas veces el ambiente en el aula favorece el aprovechamiento escolar, el 8.3 % no le da importancia al ambiente y el 6.7% dice que no se relaciona, es importante mencionar que uno de los problemas más frecuentes en las escuelas es la densidad de alumnos por aula, misma que propicia que se tengan problemas de disciplina escolar, en ocasiones por tener más cobertura y llevar a cabo la inclusión y al mismo tiempo evitar la deserción escolar, nos olvidamos realmente de la calidad en la educación de acuerdo a las condiciones que traen como consecuencia un proceso de enseñanza-aprendizaje ineficaz.

Es cierto que se debe incluir a las personas pero también es primordial pensar en calidad y no cantidad; entre más población estudiantil tengamos se dificulta o empobrece la relación maestro-alumno y se dificulta de igual forma la atención, recordemos que los trabajos en grupos son el objetivo de los maestros para lograr un aprendizaje significativo desde diferentes enfoques y perspectivas, aunque en el nivel universitario los estudiantes están en una etapa en la que deberían de ser responsables aun así se necesita.

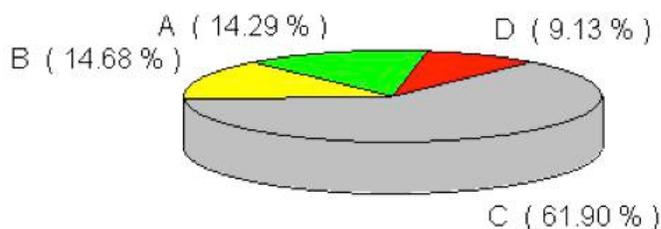
El tiempo que puede emplear el maestro en atención individualizada es inferior a la deseada. Además, dado que cada niño tiene un ritmo de aprendizaje diferente, a mayor número de estudiantes por clase, se dará una mayor cantidad de niveles de aprendizaje. Por lo tanto, es más probable que los niños con dificultades de aprendizaje puedan no seguir la explicación del maestro. Por otra parte la masificación en las aulas dificulta la realización de clases dinámicas o activas. Los trabajos en grupo es uno de los recursos empleados por los maestros para mejorar estas condiciones de trabajo ya que fomentan la integración, favorecen el contacto individual entre alumnos y maestro y enriquecen los resultados con variedad de ideas.

Pero este tipo de clase se ve afectada a la vez si el maestro no dispone del tiempo necesario para atender todos los grupos, y los estudiantes no podrán disponer del tiempo necesario para su exposición.

La perspectiva de la disciplina escolar implica que el docente además de planificar su clase de contenidos y actividades de aprendizajes tiene la responsabilidad de hacer lo propio con las cuestiones que van a regir el comportamiento del grupo en clase es decir, las condiciones para que el proceso de enseñanza- aprendizaje sea eficaz y se cumpla de acuerdo a las normas establecidas y este caso estamos hablando de una disciplina preventiva la cual favorecerá en gran medida que se mantenga o se logre un buen ambiente de aprendizaje. La disciplina en el aula se refiere al orden que un grupo determinado debe observar para desarrollar con éxito la tarea prevista y es importante mencionar que el contexto es un determinante fundamental y también la relación que existe entre maestro-alumno.

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje
A) Siempre	36	14.29 %
B) Muchas veces	37	14.68 %
C) Pocas veces	156	61.90 %
D) Nunca	23	9.13 %
Total	252	100.00 %

¿Con que frecuencia se presentan problemas de indisciplina en el aula?



Porcentajes de respuestas de la pregunta 2.

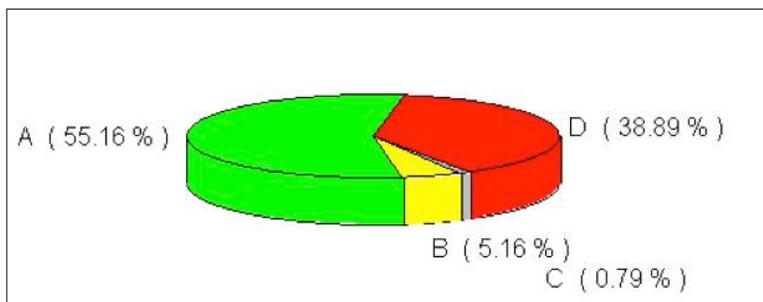
LAS PERSPECTIVAS CIENTÍFICAS MULTIDISCIPLINARIAS

En la Tabla 2 y Figura 2 se muestra el porcentaje de 61.9 que menciona que pocas veces se presentan problemas de indisciplina en el aula se contradicen en esta pregunta porque de acuerdo a las observaciones si existe un mal comportamiento y conductas negativas que afectan el proceso de enseñanza por parte del docente y de aprendizaje a cargo del alumno.

De acuerdo a los porcentajes que se analizan se logra ver la forma incoherente con la que contestan los alumnos y llama la atención porque desde esta perspectiva se está manipulando la información de acuerdo a lo que se visualiza en el aula.

Respuesta	Frecuencia	Porcentaje
A) Falta de respeto, inasistencia	139	55.16 %
B) Agresiones físicas, robo	13	5.16 %
C) Drogadicción, rebeldía	2	0.79 %
D) Incumplimiento de tareas	98	38.89 %
Total	252	100.00 %

¿Qué situaciones conflictivas se manifiestan en tu grupo?



Porcentajes de respuestas de la pregunta 3.

En la Tabla 3 y Figura 3 se muestra que el mayor porcentaje que visualiza en esta pregunta es el 55.1% que corresponde a la falta de respeto y las inasistencias que es una problemática con la que nos enfrentamos a diario en la universidad y que considero la causa de muchos problemas por las que atraviesan la mayoría de los problemas de los cuales se desencadenan otros como son: deserción escolar, fracaso escolar bajo aprovechamiento y un alto índice de reprobación por mencionar los más comunes y de acuerdo a las estadísticas de la universidad. El 38.8% de los alumnos mencionan que el incumplimiento de las tareas contribuye a los problemas que se presentan en el ámbito educativo el cual es de vital importancia porque en nada contribuye al proceso de enseñanza-aprendizaje si el alumno asiste y no entrega las tareas y actividades que se le asignan. El 5.1% dicen que existen agresiones físicas y verbales las cuales resultan desagradables para sus compañeros, si hablamos de ambientes de aprendizajes esto influye la relación de los alumnos, alcanza un punto clave para el trabajo colaborativo y el equipo que se necesita para que funcione de manera excelente, de esta

forma conducir hacia una buena relación, estar a gusto al igual que un entorno agradable para trabajar.

VI. DISCUSIÓN

La relación que existe entre disciplina y aprovechamiento es muy amplia considerando los conceptos encontrados y a los resultados que se perciben en las instituciones por lo que para el aprendizaje escolar es necesario cierto nivel mínimo de orden y corrección, la disciplina constituye un problema real y frecuente en el salón de clase. La disciplina es el conjunto de estrategias que los adultos podemos aplicar para que los alumnos puedan distinguir lo aceptable de lo inaceptable de su conducta y de la de los demás es considerada como un medio para alcanzar objetivos educativos, es importante para que se dé un aprendizaje y por consiguiente un buen aprovechamiento en el aula; el aprovechamiento escolar puede concebirse como el nivel de conocimientos, habilidades y destrezas que el alumno adquiere durante el proceso de enseñanza-aprendizaje; la evaluación de éste se realiza mediante la valoración que el profesor hace del aprendizaje de los alumnos en relación a los contenidos de los programas.

Para [5] “El aprovechamiento escolar puede concebirse como el nivel de conocimientos, habilidades y destrezas que el alumno adquiere durante un proceso de enseñanza_ aprendizaje”, mientras que para [6] es el “Nivel de conocimiento expresado en una nota numérica que obtiene un alumno como resultado de una evaluación que mide el producto del proceso de enseñanza – aprendizaje en el que se participa”.

A pesar de todo, se necesita cierto nivel o inteligencia para llegar a nuestra meta como estudiante, un factor importante es la motivación, el interés y la adaptación son los factores principales que deciden los logros positivos en la escuela.

De acuerdo con los autores y a la discusión del concepto de aprovechamiento escolar considero que es importante hacer la diferencia entre evaluación y medición para entender que no es recomendable ni eficaz que se utilice como sinónimo.

En efecto el bajo aprovechamiento escolar tiene que ver en gran parte con las dificultades emocionales y de la conducta de los alumnos ya que constituye un grave problema en la educación y en los resultados del proceso de enseñanza – aprendizaje.

Como maestros debemos estudiar las causas de una mala disciplina en el aula y entender las diferentes conductas para prevenir un bajo aprovechamiento escolar. El problema del bajo aprovechamiento escolar no debe atribuirse solo a las condiciones sociales y familiares en las que conviven los alumnos. El funcionamiento de los centros educativos tiene una gran responsabilidad, los recursos disponibles, la preparación docente, el número de alumnos por aula, los criterios de evaluación tienen una gran importancia en el incremento o reducción del aprovechamiento escolar.

VII. CONCLUSIONES

Como se dijo en un inicio el objetivo general de esta investigación fue analizar el impacto que tiene la disciplina escolar en el aprovechamiento escolar de los alumnos de la Licenciatura en Enfermería de la División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez.

Los resultados encontrados demuestran la relación que existe entre disciplina y aprovechamiento escolar. En las siguientes líneas se contrastan las opiniones, vertidas en los cuestionarios, de los docentes con la de los alumnos.

Los alumnos y maestros coinciden, que el aprovechamiento escolar es tener un buen aprendizaje sin olvidar la importancia de la disciplina para que sea de modo eficaz. Considerando que el aprovechamiento escolar se ve afectado por diversos factores como son: el profesor, materiales didácticos, prácticas pedagógicas y características de la escuela en general. También alumnos y maestros mencionan que la disciplina y el aprendizaje están relacionados entre sí, porque tiene que haber disciplina y orden en el aula para que se dé un buen aprendizaje, de lo contrario no se reflejaría positivamente en calificaciones y avances en el aprendizaje de los alumnos. En ese mismo sentido, [7], señala que “Cuanto mayor es la gama de recursos disponibles en la escuela y mejor el estado de los mismos, los alumnos alcanzan un rendimiento más alto”. La disciplina es un medio para alcanzar uno de los objetivos educativos: el aprendizaje. Una estrategia para que estos objetivos se cumplan puede ser aquella en la que profesores y estudiantes, colaboren estrechamente para encontrar una mejor comunicación y generar ambientes agradables de aprendizaje.

Los resultados encontrados demuestran la relación que existe entre disciplina y aprovechamiento escolar.

VIII. REFERENCIAS

VALERO, G. J. *La escuela que yo quiero*, México D.F.: Progreso S.A. de C.V., 1998.

Schmill, V. *Disciplina inteligente en la escuela. Hacia una pedagogía de la no-violencia*, México: Producciones Educación Aplicada, 2009.

TAYLOR, S. J. y R. Bogdan, *Introducción a los Métodos Cualitativos de Investigación*, Barcelona: Paidós, 1987.

UJAT, «Tercer Informe de Actividades 2015, José Manuel Piña Gutiérrez, Rector,» UJAT, Villahermosa, Tabasco, México, 2015.

FOURLAN, A. «Problemas de indisciplina y violencia en la escuela,» *Revista mexicana de investigación educativa*, 2007.

RETANA Bonilla, O. , *Diccionario de las Ciencias de la Educación*, 2007.

Cervini, R. *Factores asociados al logro escolar*, 1999.

SABBATELLA P. L. «Control del comportamiento y disciplina en el aula de música.»
Revista de la lista electrónica europea de música en educación., 1998.

EFECTO DE LA ADICIÓN DE PALADIO Y TEMPERATURA EN LA OBTENCIÓN EN NANOMATERIALES DE TiO₂ Y Pd/TiO₂

David Salvador García Zaleta^{1*}
Alejandra Gabriela García López²
José Manuel Vázquez Rodríguez¹
Silvia Beatriz Brachetti Sibaja³
Víctor Varela Guerrero⁴

I. RESUMEN

En este trabajo se presenta la síntesis de nanomateriales de dióxido de Titanio (TiO₂) y dióxido de Titanio dopado con Paladio (Pd/TiO₂) mediante el método sol gel a distintos tratamientos térmicos (425 y 475 °C) y concentraciones de dopante (1 y 3 %mol). Los nanomateriales fueron caracterizados mediante Difracción de Rayos X (DRX), Microscopia Electrónica de Barrido (MEB) y Espectroscopia de UV/vis. Los resultados de DRX revelaron la presencia de la fase Anatasa en todos los compuestos. De igual forma, fueron observadas modificaciones estructurales en función de la cantidad de dopante, siendo más notorias a 425 °C. Los cálculos del tamaño de cristal obtenidos por Scherrer indican un promedio de 21 nm. Las micrografías de MEB no revelaron cambios significativos en la morfología. Los resultados de Espectroscopia de UV/vis permitieron calcular el valor de band gap de los compuestos con valores menores a 2.7 eV, lo que sugiere podrían ser activados mediante luz solar.

II. INTRODUCCIÓN

El TiO₂ es uno de los semiconductores más prometedores en el área de fotocatalisis debido a que no es tóxico, presenta alta actividad fotocatalítica, buena fotoestabilidad, además, de un bajo costo de producción [1]. Este compuesto presenta 4 estructuras cristalinas: anatasa, rutilo, brookita y β -TiO₂ [2,3] y las propiedades funcionales varían dependiendo de la composición. La actividad fotocatalítica de las fases individuales del TiO₂ ha quedado comprobada en muchas investigaciones. Por ejemplo, Mashio y col. [4] reportó los resultados de doce tipos de anatasa comercial y tres tipos de rutilo. El estudio fue realizado con varios disolventes orgánicos, tales como alcoholes o hidrocarburos, concluyendo que la actividad fotocatalítica de la anatasa es mucho mayor que la de rutilo e incluso favoreció a la formación simultánea de H₂O₂. No obstante, otras investigaciones sugieren que podrían lograrse efectos sinérgicos con la combinación de fases [5,6]. De igual forma, en la búsqueda de mejorar las propiedades del TiO₂ se ha encontrado que mediante la modificación de su morfología o del tipo de catión

dopante se puede influir en su estabilidad térmica o en el incremento de la absorción de radiación visible, obteniéndose una mayor eficiencia en la actividad fotocatalítica [7]. En este sentido, Sanura Bagheri y col. [8] realizaron estudios de TiO_2 dopado con Pd demostrando que las partículas obtenidas con presencia de fase anatasa mejoró la actividad fotocatalítica del catalizador. C. Quiñones y col. [9] estudiaron el TiO_2 modificado con Au y Pd, obteniendo un incremento significativo en la velocidad de degradación Azul de Metileno (AM). Del mismo modo, estudios previos han demostrado que las propiedades fotocatalíticas y la composición de fases del TiO_2 son afectadas por el tipo de metal dopante y el tratamiento térmico aplicado [10-11]. En este sentido, se seleccionó Pd por su buena respuesta en la degradación de contaminantes y se seleccionaron los tratamientos térmicos a 425 °C y 475 °C, para inducir en mayor proporción la fase anatasa en los compuestos.

III. OBJETIVOS Y METAS

Desarrollar nanomateriales de TiO_2 con mayor proporción de fase anatasa mediante la adición de Pd y condiciones de tratamiento térmico, con la finalidad de reducir el *band gap* y aumentar la actividad fotocatalítica de este tipo de materiales.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1 Preparación de los nanomateriales

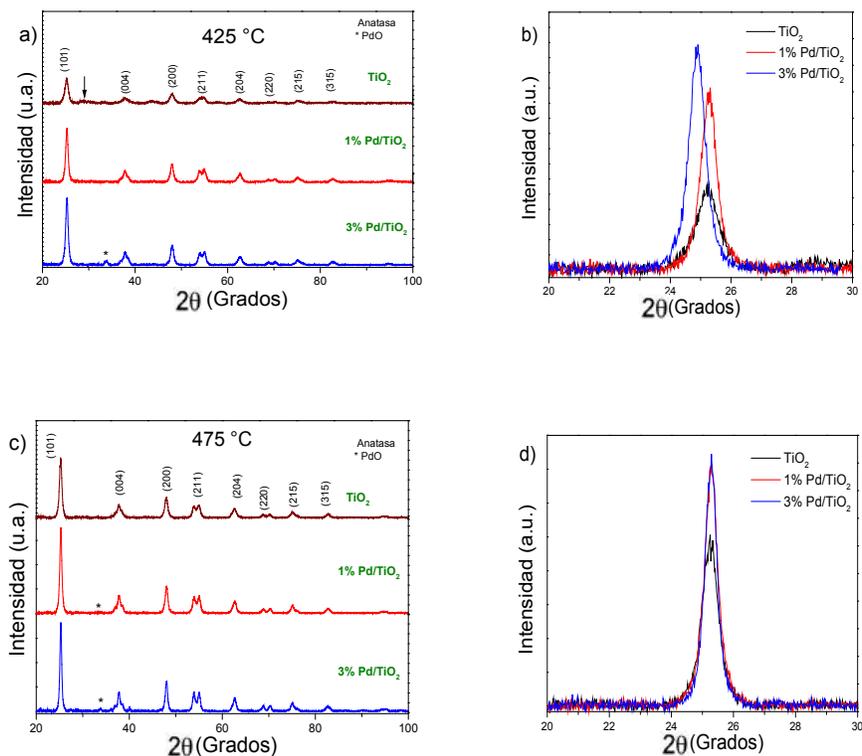
Los materiales fueron sintetizados mediante el método sol gel empleando como precursores tetraisopropóxido de titanio $\text{Ti}[\text{OCH}(\text{CH}_3)_2]_4$ (Aldrich, 97.0%) y acetilacetato de paladio ($\text{Pd}(\text{C}_5\text{H}_7\text{O}_2)_2$) (Aldrich brand 99.0%). Como disolventes fueron empleados metanol (CH_3OH) (J.T. Baker, 99.9%), isopropanol ($(\text{CH}_3)_2\text{CHOH}$) (Fluka, 99.9%) y ácido acético (CH_3COOH) (J.T. Baker, 99.9%). El desarrollo de la síntesis fue siguiendo los pasos reportados previamente en otros trabajos [10-11], pero aplicando diferentes tratamientos térmicos (425 y 472 °C) durante 60 min y con una rampa de 5 °C por minuto para inducir diferencias en la composición de fases.

IV.1 Caracterización de los nanomateriales

La caracterización por DRX de los polvos fue adquirida utilizando un difractómetro marca Rigaku modelo Ultima IV tipo II con radiación $\text{CuK}\alpha$. Los datos fueron tomados en 2θ en el rango de 20-100° con un tamaño de paso 0.02° y tiempo de paso de 0.5 s. La morfología de los polvos fue observada en un microscopio marca JEOL JCM 6000 aplicando un voltaje de 5 y 10 kV. Por último, los valores de *band gap* de los cerámicos fueron obtenidos utilizando un espectrofotómetro Cary 5000 UV-vis-NIR

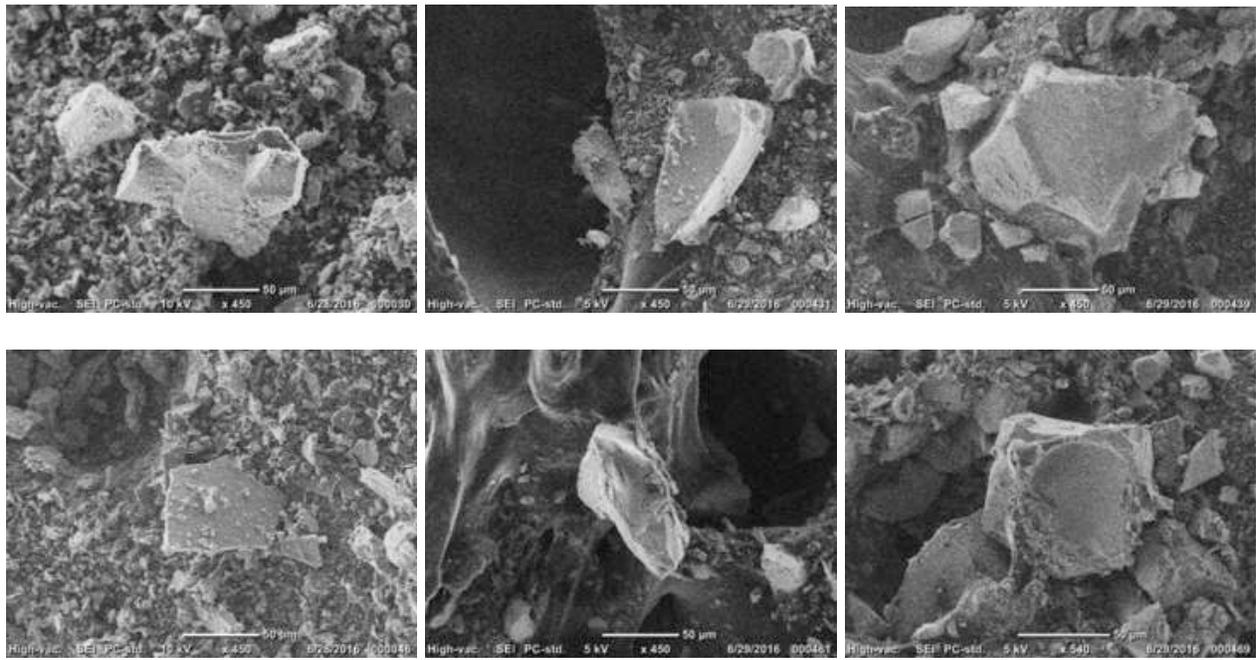
V. RESULTADOS

La Fig. 1a muestra los difractogramas de las muestras de TiO_2 y Pd/TiO_2 a concentraciones de 1 y 3 %mol después de ser tratadas a 425°C . En los diferentes especímenes se observa la fase anatasa de acuerdo a la carta ICDD 89-4921. Adicionalmente, una ligera curva en 29° en 2θ podría ser atribuida a la fase $\text{TiO}_2(\text{B})$ (ICDD 35-0088) y una marcada reflexión en 33° en 2θ coincide con la fase de PdO (ICDD 43-1024) para la muestra 3%Pd/ TiO_2 . La Fig. 1b presenta un acercamiento de la reflexión más intensa de la fase anatasa (101) de los diversos compuestos a 425°C , donde se observan modificaciones en función de la concentración de Pd. La Fig. 1c muestra los difractogramas a 475°C donde es evidente un aumento en la intensidad de las reflexiones y la presencia de la fase PdO se observa en ambas muestras de Pd (1 y 3 %mol). De igual forma, no se observan cambios significativos en la reflexión (101) (Fig. 1d) en comparación con las muestras a 425°C . La Tabla I corresponde a los resultados del cálculo de tamaño de cristal obtenido por Scherrer. Los valores de TiO_2 a 425°C indican que son los materiales con menor tamaño ($\sim 12\text{nm}$), además, aparentemente el aumento de la temperatura a 475°C , no favoreció en forma considerable el incremento en el tamaño de cristal, ya que no se calcularon valores superiores a 21 nm.



Difractogramas de las muestras TiO_2 , 1%Pd/ TiO_2 y 3%Pd/ TiO_2 obtenidos a 425°C (a) y 475°C (c). Aproximación de la reflexión (101) de la fase anatasa de los diferentes compuestos sintetizados a 425°C (b) y 475°C (d).

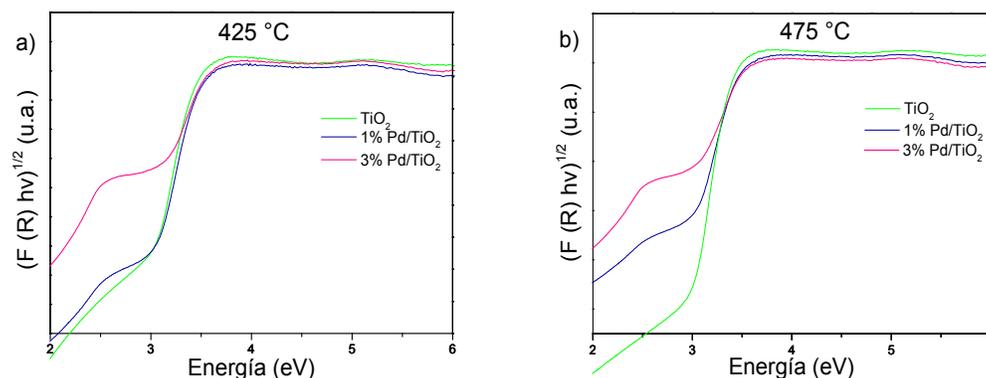
La Fig. 2 presenta la morfología de las muestras de TiO₂, 1%Pd/TiO₂ y 3%Pd/TiO₂ a 425 °C (a,b,c) y 475 °C (d,e,f), respectivamente. En las diferentes muestras se observan granos de forma irregular los cuales son agregados de pequeños cristales de las fases de TiO₂. Los nanomateriales fueron caracterizados por mediciones de reflectancia y la Fig. 3 presenta los espectros obtenidos por esta técnica. La Tabla I presenta los valores calculados de band gap de las diversas muestras siguiendo la metodología reportada en otras investigaciones [11].



Micrográficas de MEB de (a)(d)TiO₂, (b)(e)1%Pd/TiO₂ y (c)(f)3%Pd/TiO₂ a 425 °C y 475 °C respectivamente.

Temperatura °C	Muestra	Tamaño de cristal (nm)
425	TiO ₂	~12
	1%Pd/TiO ₂	~22
	3%Pd/TiO ₂	~21
475	TiO ₂	~16
	1%Pd/TiO ₂	~21
	3%Pd/TiO ₂	~20

Tamaño de cristal calculado por Scherrer de las muestras TiO₂ y Pd/TiO₂



Espectros de UV-vis de las diferentes muestras sintetizadas a 425 °C (a) y 475 °C (b).

Temperatura °C	Muestra	Band gap (eV)
425	TiO ₂	2.48
	1%Pd/TiO ₂	2.48
	3%Pd/TiO ₂	2.09
475	TiO ₂	2.70
	1%Pd/TiO ₂	2.42
	3%Pd/TiO ₂	2.16

Band gap de las diferentes muestras de TiO₂ y Pd/TiO₂

VI. DISCUSIÓN

Estudios previos de nuestro grupo de trabajo revelaron que la combinación de fases y la adición de Pd fueron benéficos para la actividad fotocatalítica del TiO₂. En este sentido, las temperaturas de 425 y 475 °C empleadas en el tratamiento térmico, permitieron obtener compuestos con la fase anatasa para complementar lo reportando anteriormente [10,11]. Es importante mencionar que fue detectado un desplazamiento en la reflexión (101) en los compuestos a 425 °C, lo que sugiere un cambio en la estructura del TiO₂ debido al mayor radio iónico del Pd en comparación del Ti [11]. Por otra parte, este efecto fue diferente en los materiales con tratamiento térmico a 475°C, debido a que el incremento en la temperatura favoreció la formación de PdO y evito la inserción de los cationes de Pd en la estructura del TiO₂. Para poder complementar este estudio y determinar la inserción del catión y variaciones en la estructura cristalina, es necesario realizar refinamiento Rietveld para comprobar este cambio estructural y obtener el porcentaje de fases. Adicionalmente, por la curva observada en la muestra

TiO₂ a 425 °C (Fig. 1a) y considerando la diferencia en las intensidades de las reflexiones entre las fases, es conveniente realizar Microscopia Electrónica de Transmisión (MET), para detectar la fase TiO₂(B). Por otra parte, es importante mencionar que el band gap de todos los compuestos es menor a lo encontrado en la literatura (3.16-3.18 eV)[12-13], debido a los efectos sinérgicos de las fases del TiO₂ y la adición de Pd. Además, se observa una tendencia de disminución de estos valores, ya que el incremento del dopante favorece a la formación de niveles adicionales en la banda de conducción Ti3d del TiO₂ [14].

VII. CONCLUSIONES

En este trabajo fueron exitosamente sintetizados nanomateriales de TiO₂ y Pd/TiO₂, y se pueden obtener las siguientes conclusiones: Las temperaturas de tratamiento térmico fueron adecuadas para formar la fase anatasa en los compuestos de TiO₂ y obtener tamaños alrededor de 22 nm. Los resultados de DRX indican que la temperatura de 425 °C favoreció la inserción de los cationes de Pd en la estructura del TiO₂ sugiriendo cambios estructurales que requieren técnicas complementarias como Refinamiento Rietveld para determinar las variaciones en la estructura cristalina. La adición de Pd, así como la combinación de fases, permitió una reducción significativa del Band gap, proponiendo que los materiales este estudio tendrían alta actividad fotocatalítica y permitirían el uso de luz solar para su activación.

VIII. REFERENCIAS

SAKTHIVEL S, Shankar MV, Palanichamy M, Arabindoo B, Bahemann DW, Murugesan V, 2004, *Enhancement of photocatalytic activity by metal deposition: characterization and photonic efficiency of Pt, Au and Pd deposited on TiO₂ catalyst*, Water Res 38: 3001-3008.

HU Y, Tsai HL, Huang CL, 2003, *Phase transformation of precipitated TiO₂ nanoparticles*, Mater Sci Eng A 344:209-214.

BANFIELD JF, Veblen DR, Smith DJ, 1991, *The identification of naturally occurring TiO₂(B) by structure determination using high-resolution electron microscopy, image simulation, and distance-least-squares refinement*. Am Miner 76:343-353.

MASHIO F, Kato S, 1956, *Autooxidation by TiO₂ as a photocatalysts*, Abtr Book Annu Meet Chem Soc Japan 223.

ZHANG Q, Gao L, Guo J, 2000, *Effects of calcination on the photocatalytic properties of nanosized TiO₂ powders prepared by TiCl₄ hydrolysis*, Appl Cat B: Environ 26:207-215

OHNO T, Sarukawa K, Matsumura M, 2001, *Photocatalytic Activities of Pure Rutile Particles Isolated from TiO₂ Powder by Dissolving the Anatase Component in HF Solution*, J Phys Chem B 105:2417-2420.

DVORANOVA D, Brezova V, Mazur M, Malati MA, 2002, *Investigations of metal-doped titanium dioxide photocatalysts*, Appl Cat B: Environ 37:91-105.

BAGHERI S, Bee S, Hamid A, 2015, *Synthesis and spectroscopic characterization of palladium-doped titanium dioxide catalyst*, Bull. Mater Sci., 38:2, 461-465

QUIÑONES C, Ayala J, Vallejo W, Bernal M, 2013, "Evaluation of the photocatalytic Activity of TiO₂ modified with Gold and Palladium". *Revista Colombiana de Física*, 45:1.

GARCÍA Zaleta DS, Montes de Oca-Valero JA, Torres-Huerta AM, Domínguez-Crespo MA, Dorantes-Rosales HJ, Lopez-Gonzalez R, Garcia-Murillo A, 2014, *Effect of Pd addition on the nanostructure and properties of Pd/TiO₂ catalysts for the photocatalytic degradation of 4-chlorophenol*. J Nano Res 28:9-20.

GARCÍA Zaleta DS, Torres-Huerta AM, Domínguez-Crespo MA, Garcia-Murillo A, Silva-Rodrigo R, Lopez-Gonzalez R, 2016, *Influence of Phases Content on Pt/TiO₂, Pd/TiO₂ Catalysts for Degradation of 4-Chlorophenol at Room Temperature*. J Nanomaterials, 1805169.

BEHNAJADY MA, Eskandarloo H, 2013, *Silver and copper co-impregnated onto TiO₂-P25 nanoparticles and its photocatalytic activity*. Chem. Eng. J. 228:1207-1213.

PASTRANA Martínez LM, Morales-Torres S, Kontos A G, Moustakas NG, Faria JL, Doña-Rodríguez JM, Falaras P, Silva AMT, 2013, *TiO₂ surface modified TiO₂ and graphene oxide-TiO₂ photocatalysts for degradation of water pollutants under near-UV/Vis and visible light*, Chem Eng J 224:17-23

REGULACIÓN POSTRANSCRIPCIONAL DE LOS GENES ODC Y CICLINA-D1 EN CÉLULAS TRANSFECTADAS CON EL ONCOGEN E6 DEL VPH TIPO 6, 16, 18 Y 52

Vicente Molares-García
Adriana Contreras Paredes
Alma Chávez Blanco
Erick De la Cruz Hernández^{1*}

I. RESUMEN

La infección persistente con el virus del papiloma de alto riesgo constituye el principal factor de riesgo para el desarrollo del cáncer cérvico-uterino (CACU). Se ha considerado que la transformación celular esta mediada, en parte a través del aumento en la traducción de un grupo específico de transcritos implicados en procesos celulares claves, tales como proliferación celular, evasión de la apoptosis y metástasis. El complejo eIF4F regula el inicio de la traducción de Ciclina D1 (CCND1) y Ornitina Descarboxilasa (ODC), a través de la unión de la proteína eiF4E con los transcritos respectivos para su transporte al ribosoma. Se ha propuesto que el incremento de la proteína eiF4E, podría ser considerado como un posible marcador para la identificación de lesiones premalignas con riesgo de progresar a cáncer Invasor. El objetivo del presente trabajo consistió elucidar el mecanismo por el cual, el gen E6 de los tipos 6, 16, 18 y 52 modifica el nivel y/o la función de la proteína eiF-4E e indirectamente regula el nivel de Ciclina D1 y ODC.

II. INTRODUCCIÓN

La infección con el virus del papiloma (VPH) representa una de las enfermedades de transmisión sexual mas frecuentes en mujeres en edad productiva. Se considera que alrededor del 70% de las mujeres en edad productiva se infectarán al menos 1 vez en su vida (1). De los mas de 200 tipos que comprenden la familia papillomaviridae que se han identificado, se considera que aproximadamente 40 de ellos tienen la capacidad para infectar el epitelio anogenital(2). Se ha observado que de 14 tipos denominados como de alto riesgo (HPV-HR), la infección con los tipos 16 y 18 representan el 70% de los tumores de cérvix (2). Las propiedades transformantes de los VPH-HR residen principalmente en dos genes, E6 y E7. La expresión constitutiva de los oncogenes virales E6 y E7 es un evento necesario para la iniciación y mantenimiento del fenotipo transformado de las células tumorales (3, 4).

^{1*} Profesor Investigador DAMC erick.delacruz@ujat.mx

La característica transformante de E6 está mediada por su interacción con una gran variedad de proteínas celulares (5). El blanco celular más conocido de E6 es la proteína supresora de tumores p53. La oncoproteína E6 estimula la degradación de p53 por medio del sistema de degradación proteosómica de Ubiquitina (6). La degradación continua de p53 puede llevar a la acumulación de mutaciones genéticas en las células infectadas, lo cual contribuye fuertemente a la acción carcinogénica de los VPHs de alto riesgo.

E6 no solo afecta directamente a las proteínas implicadas en el control de la progresión del ciclo celular, es una proteína que interactúa con diferentes blancos celulares que regulan vías de señalización implicadas en procesos biológicos como: la apoptosis y diferenciación celular. Se ha propuesto que E6 modifica la traducción de proteínas implicadas en la proliferación celular mediante la activación del complejo eIF4F (7). El complejo eIF-4F regula la iniciación de la traducción de proteínas implicadas principalmente en el ciclo celular, como es el caso de la proteína CCND1 y ODC.

La regulación de la traducción representa un factor determinante en el control del crecimiento, proliferación y diferenciación celular, debido a que la mayoría de los ARNm se traducen en forma dependiente del reconocimiento de la estructura secundaria del ARNm y de la unión con el capuchón (CAP, por su nombre en inglés). Se han documentado que la alteración en el sistema que controla la iniciación de la traducción es un evento presente en diferentes tipos de tumores (8). La iniciación de la traducción es una etapa muy importante en la regulación postranscripcional de la expresión de los genes y está controlada en gran medida por la disponibilidad de eIF4E. La proteína eIF4E forma parte del complejo eIF4F, el cuál está formado además por una helicasa dependiente de ATP (eIF4A) y una proteína de andamio que sirve como sitio de anclaje para otras proteínas (eIF4G)(9).

La proteína eIF4E es esencial para el crecimiento y supervivencia de células eucariotas, actúa como un paso crítico en reclutamiento y traducción de transcritos dependientes del capuchón. Interactúa específicamente con la estructura 5' del ARNm, la 7-metilguanosa (m7G). Es importante mencionar que, si bien la interacción de eIF-4E con la m7G del ARNm se requiere para iniciar la traducción de los transcritos, el aumento en la expresión de eIF4E no incrementa la traducción de todos los transcritos, solamente de un grupo específico de transcritos son regulados a través de eIF4E (9). Se ha observado que la actividad de eIF4E se puede controlar en al menos 2 formas: Mediante la fosforilación de eIF4E en la serina 209 (Ser209) y a través de la asociación con la proteínas 4EBP1 (10). La unión de 4EBP1 con eIF4E previene la formación del complejo eIF4F y por lo tanto, inhibe la iniciación de la traducción. La fosforilación de 4EBP1, activada por estímulos asociados a proliferación celular y regulada por las vías PI3K, mTOR y ERK, induce la disociación de eIF4E, permitiendo que esta última se pueda unir a eIF4G para formar el complejo eIF4F (11).

En el caso del CACU, si bien hay pocos estudios han resaltando la importancia de eIF4E, se ha determinado que la expresión a nivel de mensajero y proteínas es baja

en muestras de cérvix normal. Sin embargo, al analizar las muestras de lesiones premalignas y cáncer invasor se observa un incremento gradual y significativo en la expresión del transcrito y de la proteína (12). Otros estudios han propuesto que eIF4E podría ser un marcador útil para la identificación de lesiones cérvix con riesgo de progresar a cáncer invasor, debido al incremento en la proporción de células positivas a eIF4E que se observa en las muestras de tumores (13).

Se ha observado que algunos virus emplean la maquinaria de traducción del huésped para completar su ciclo de vida. Estos virus han desarrollado diferentes estrategias para modificar la actividad de eIF4E e influenciar la traducción del ARNm, tanto celular como viral (14). Los virus de ARN modifican la actividad de las proteínas del complejo eIF4F para iniciar la traducción de sus transcritos, mientras que los virus de ADN emplean mecanismos inhibitorios y activadores para manipular la actividad de eIF4E (15). Lo cual podría sugerir que la presencia del VPH afecta la actividad del factor eIF4E y aumenta la traducción de CCND1. Con respecto al efecto de los genes del VPH sobre la regulación de la actividad del complejo eIF4F se conoce muy poco. Se ha observado que la expresión de E7 de HPV 16 aumenta la fosforilación de 4EBP1, lo que contribuye en parte a la transformación celular (16). Además, se ha descrito que la reducción en los niveles de expresión de los genes E6 y E7 correlaciona con la disminución en los niveles totales de la proteína CCND1 (17). Sin embargo, no se conoce con certeza el papel del VPH sobre la actividad del complejo eIF-4F. Por lo tanto, resulta importante determinar el efecto que los oncogenes del VPH podrían tener sobre la maquinaria que regula la traducción de las proteínas implicadas en proliferación celular Ciclina D1 y ODC.

III. OBJETIVOS Y METAS

El objetivo del presente estudio fue determinar el efecto de la expresión de los genes E6 del virus del papiloma tipo 6, 16, 18 y 52 sobre los elementos del complejo eIF4F y su consecuencia sobre la regulación postranscripcional de los genes blancos: Ciclina D1 y ODC.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

4.1 Amplificación y clonación de los genes E6 del VPH de los tipos 6, 16, 18 y 52

La amplificación del marco de lectura de los genes E6 se realizó mediante PCR punto final con el uso de oligonucleótidos específicos que contienen los sitios de restricción para las enzimas Eco RI y Xho I (Invitrogen) de muestras previamente caracterizadas en el laboratorio de la Dra. Marcela Lizano Soberón del Instituto Nacional de Cancerología, México. La digestión de los fragmentos y vector pcDNA.3.1 a utilizar se realizó con las enzimas de restricción antes mencionadas para posteriormente purificar los productos y ligarlos con la enzima ligasa de ADN T4 (Invitrogen). Los productos obtenidos se amplificaron mediante la

transformación de las bacterias competentes *E. Coli* cepa DH5a. Los plásmidos obtenidos se analizaron mediante secuenciación directa para confirmar la secuencia de los genes amplificados.

4.2 Cultivo y transfección de las líneas celulares HEK293 y MCF7

Las líneas celulares HEK293 (células embrionarias de riñón) y MCF7 (células de cáncer de mama) se cultivaron en medio DMEM/F12 (Invitrogen) complementado con 10% de suero fetal bovino, 0.1 mg/ml de penicilina/estreptomicina (Invitrogen) en un ambiente a 37°C al 5% de CO₂. La transfección de las líneas celulares se realizó mediante lípidos catiónicos con 2 µg del plásmido generado o con el vector vacío, como control (lipofectamine 2000, Invitrogen). Las células transfectadas se seleccionaron por 2 semanas con el antibiótico G418 a una concentración de 800 µg/ml (Geneticina, Sigma-Aldrich). Las clonas generadas se analizaron mediante RT-PCR cualitativa y cuantitativa para determinar la expresión de los genes E6 y de los transcritos de eIF4E, ODC y VEGFA, respectivamente.

4.3 Análisis de expresión de los transcritos mediante RT-PCR cuantitativo

La extracción del ARN de las células transfectadas con los genes E6 se realizó mediante columnas de afinidad (RNAeasy) de acuerdo a las instrucciones del fabricante (Invitrogen). La concentración y pureza del ARN se analizó mediante el espectrofotómetro nanodrop 2000. La síntesis de ADN complementario se generó a partir del ARN total mediante el kit GeneAmp® ARN PCR Core (Applied Biosystems). La determinación cuantitativa de la expresión de los genes VEGF y ODC en las células transfectadas se determinó mediante oligonucleótidos específicos, empleando Eva-green como fluoróforo para la detección del producto amplificado, en el equipo CFX96 (Bio-Rad). Los oligonucleótidos empleados en el estudio se describen a continuación: GAPDH sentido 5'-ACCACAGTCCATGCCATCAG-3', antisentido 5'-TCCACCACCGCTGTGCTGTA-3'; VEGF sentido 5'-TGCCAAGTGGTCCCAGGCTG-3', antisentido 5'-CGGCTTGAAGATGTACTCTAT-3'; ODC: Sentido 5'-GCATCAGCTTTCACGCTTG-3', antisentido 5'-TCACCCACATGCATTTTCAGG-3'. Cada reacción se realizó por triplicado y la normalización de los datos obtenidos se generó mediante la amplificación de un fragmento del gen Gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) (18).

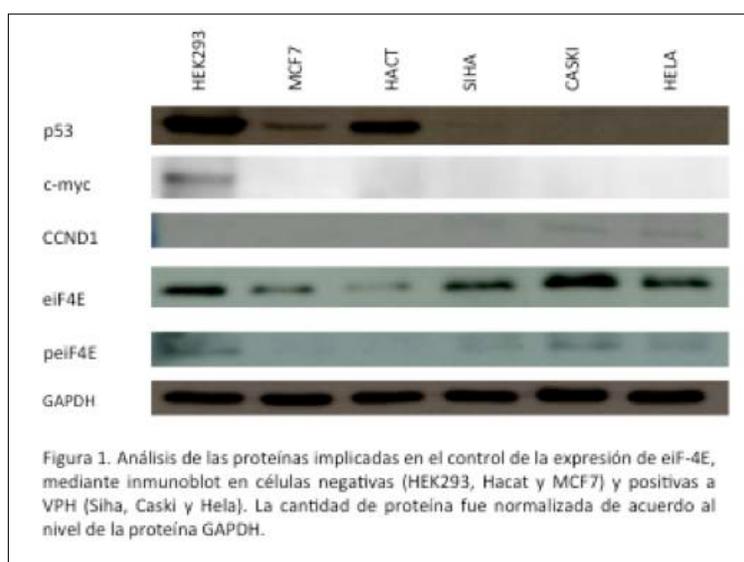
4.4 EXTRACCIÓN DE PROTEÍNAS TOTALES PARA INMUNODETECCIÓN

Previo a la extracción de las proteínas, las células transfectadas se sincronizaron mediante el cultivo en medio sin suero por 48 hrs. La extracción de las proteínas se realizó con 200 µl solución de RIPA suplementado con inhibidores de proteasas (20 mM Tris-HCl (pH7.5) 150 mM NaCl, 1 mM EDTA, 1 mM EGTA, 1% NP-40, 1% desoxicolato de sodio, 1 mM Na₃VO₄, 1 mM PMSF). La calidad de las proteínas obtenidas se confirmó mediante la electroforesis en geles de poliacrilamida teñidos con azul de coomassie al 2%. La identificación de las proteínas del complejo eIF4F (eIF-4E y eIF-4G), así como las proteínas implicadas en la activación del complejo mTor (eIF-4E-BP1, MNK1, AKT, ERK) se realizó mediante anticuerpos específicos. De igual manera, las formas fosforiladas de las proteínas y las proteínas blancas del

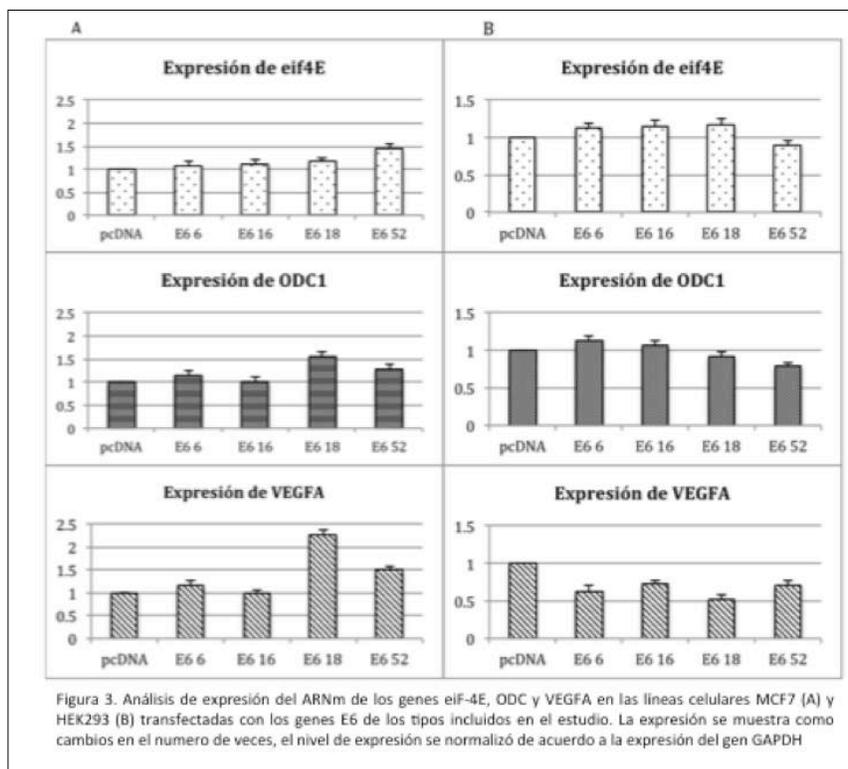
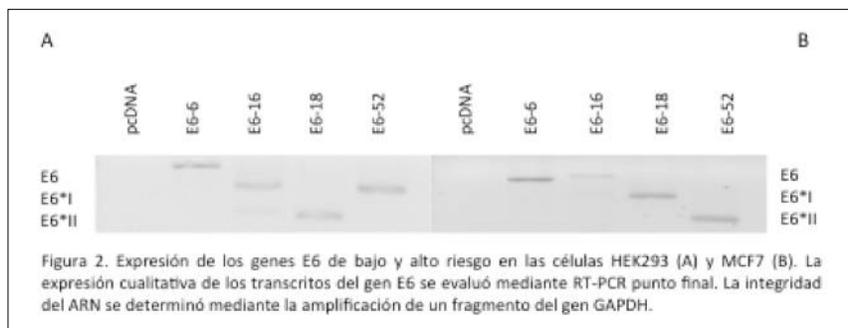
complejo eIF-4F, ODC y Ciclina-D1 se analizaron mediante anticuerpos específicos para cada proteína (p-eIF4e (ser-209), p-4EBP1 (Thr-70) (Abcam).

V. RESULTADOS

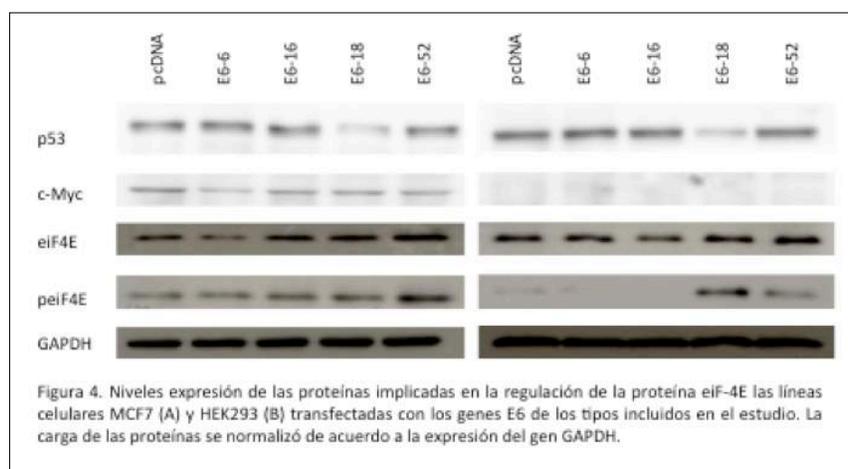
La regulación de la actividad del complejo eIF4F, depende principalmente del nivel y del estado de fosforilación de la proteína eIF4E (19). No obstante, la expresión del transcrito de eIF4E esta regulada principalmente por el factor de transcripción c-myc. Cuya actividad como factor de transcripción, depende a la vez de la interacción con la proteína p53 (20). Por lo cual, se ha propuesto que la presencia del oncogen E6 de alto riesgo aumenta la expresión de eIF-4E al degradar a p53 y permitir que c-myc se una al promotor de eIF-4E (21). En el modelo empleado en el presente estudio (figura 1), las líneas positivas a VPH (SIHA, CASKI y HELA) cuyos niveles de p53 son bajos por la degradación continua por medio de E6, presentan mayores niveles de eIF4E con respecto a las células HACAT (p53, fenotipo mutado) y MCF7 (p53, fenotipo silvestre). Sin embargo, en el caso de las células HEK293 (p53, fenotipo silvestre), el nivel de nivel de eIF4E fue mayor en comparación a las líneas negativas a VPH, a pesar de que esta línea presentar niveles altos de p53. La correlación con el nivel de la proteína c-myc, demostró que solo en la línea HEK293 cumple con la propuesta de que el incremento de c-myc se asocia con mayores niveles de eIF4E. Este resultado sugiere, que la degradación de p53 no constituye el principal evento en el incremento en el nivel de la proteína eIF4E, por lo cual se analizó el estado de fosforilación de la proteína en la serina 209, Ya que el incremento en la fosforilación se asocia con el aumento de su actividad (19). Al estudiar el nivel de fosforilación de eIF4E, se observó que el nivel total de eIF4E correlaciona principalmente con el nivel de fosforilación de la proteína. Lo cual puede explicar el incremento que se observa en el nivel de la proteína CCND1 en las líneas celulares positivas a VPH.



Debido a que las líneas celulares HEK293 y MCF7 expresan a la proteína p53 con fenotipo normal, se emplearon como modelo para determinar el mecanismo de acción por el cuál el oncogen E6 de los tipos incluidos en el estudio podría modificar el nivel de expresión o la actividad de la proteína eif4E. Las líneas celulares se transfectaron con los genes E6 de VPH de bajo riesgo (tipo 6) y alto riesgo (16, 18 y 52). El patrón de expresión de los transcritos del oncogen E6 se determinó mediante RT-PCR punto final. Se observó que el patrón de expresión previamente reportado para el gen E6, consistente en 1 transcrito de longitud completa (E6) para el tipo de bajo riesgo y 3 transcritos para los tipos de alto riesgo, uno de longitud completa y dos generados por empalme alternativo (E6* I y II) (22). Es importante mencionar que las células transfectadas presentan patrones de expresión diferentes, lo cual podría estar asociado al origen histológico de las líneas celulares, HEK293 células epiteliales y MCF7, células glandulares (figura 2).



Debido a que la degradación de p53 puede contribuir al aumento en la expresión de eiF4E a través del aumento de su actividad transcripcional, el nivel de expresión de los genes eiF4E, ODC y VEGFA se evaluó en las células transfectadas mediante RT-qPCR. El análisis cuantitativo de la expresión mostró que la presencia de E6 no modifica significativamente la expresión de eiF4E en las células transfectadas (figura 3), a pesar de que el nivel de p53 fue menor en las células transfectadas con el gen E6 de los tipos de alto riesgo (Figura 4). Respecto a los genes ODC y VEGFA, se observó un incremento importante en la expresión de VEGFA en las células HEK293 transfectadas con E6 de VPH18, sin embargo, este resultado no fue observado en la línea MCF7. La transcripción de ODC no presentó cambios significativos en las clonas analizadas, sin embargo, cabe mencionar que el nivel de la proteína ODC se analizará para determinar si el aumento en la fosforilación de eiF4E que se observa en las células transfectadas con E6 de alto riesgo, podría modificar el transporte y la traducción de la proteína (Figura 4).



VI. DISCUSIÓN

La carcinogénesis cervical implica la alteración de procesos celulares esenciales para el mantenimiento de la homeostasis entre la proliferación y muerte celular (5). La alteración de una proteína comúnmente se asocia a modificaciones genéticas que conducen al incremento en su nivel de producción o bien, al cambio en su función. Sin embargo, la regulación de la traducción de las proteínas representa una oportunidad para modificar la actividad de las proteínas sin generar cambios en la secuencia de su ADN (8). En este sentido, se ha propuesto que la modificación complejo eiF4F, es un evento común en múltiples tipos de tumores, principalmente los hematológicos, como en el caso de las leucemias (23). El CACU no es la excepción, el incremento de la proteína eiF4E que se observa durante la progresión de las lesiones premalignas a cáncer invasor genera el fundamento epidemiológico para considerarlo como un posible marcador molecular (13). Si bien, el aumento en la proteína eiF4E se asocia principalmente con la degradación de p53 mediada por las proteínas E6 de alto riesgo, los resultados sugieren que el aumento de la proteína

eiF4E correlaciona principalmente con la fosforilación de la serina 209, tal y como se observa en las células de cáncer de cérvix, así como en las células transfectadas con E6. Cabe mencionar que la fosforilación de eiF4E (Ser-2019) se utiliza con frecuencia como sinónimo de activación y que su regulación depende principalmente de la proteína MNK1 (10). Sin embargo, la unión de eiF4E con MNK1 depende de la liberación del complejo eiF4E/4EBP1, lo cual se presenta cuando la proteína 4EBP1 es fosforilada en el residuo treonina 37 a través de la activación del complejo mTor (14). Resulta importante mencionar que la activación del complejo mtor corresponde a un nodo de interacción, en el cual convergen las señales provenientes de diversas vías de señalización, tales como PI3K/AKT y MAPK (11). Por lo tanto, resulta conveniente determinar la vía que contribuye a la fosforilación de eiF4E en las células de cáncer de cérvix mediante el uso de inhibidores farmacológicos. Cabe mencionar que una de las limitaciones del presente estudio radica en el uso de un solo gen E6 como un monocitrón, por lo cual el modelo carece del efecto que podría tener el gen E7 en la regulación de eiF4E. En este sentido, se ha observado que el incremento de eiF4E aumenta la eficiencia de traducción de la proteína E7 en modelos in vitro. Por lo cual resulta importante conocer el efecto que ambos genes podrían tener sobre la actividad de eiF4E.

VII. CONCLUSIÓN

La expresión de E6 de alto riesgo aumenta significativamente la fosforilación de eiF-4E, sin modificar el nivel de expresión de los transcritos, a pesar de reducir el nivel de p53. Por lo tanto, resulta interesante evaluar las vías de señalización implicadas en el control de la fosforilación de eiF4E, con el objetivo de identificar el nivel al cual la proteína E6 actúa.

VIII. REFERENCIAS

MAGANA Contreras M, Contreras-Paredes A, Chavez-Blanco A, Lizano M, De la Cruz-Hernandez Y, De la Cruz-Hernandez E. "Prevalence of sexually transmitted pathogens associated with HPV infection in cervical samples in a Mexican population". *Journal of medical virology*. 2015;87(12):2098-105. doi: 10.1002/jmv.24278.

MUNOZ N, Bosch FX, de Sanjose S, Herrero R, Castellsague X, Shah KV, et al. "Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer". *The New England journal of medicine*. 2003;348(6):518-27. doi: 10.1056/NEJMoa021641.

SCHNEIDER Gadick A, Schwarz E. "Different human cervical carcinoma cell lines show similar transcription patterns of human papillomavirus type 18 early genes". *The EMBO journal*. 1986;5(9):2285-92.

STEENBERGEN RD, de Wilde J, Wilting SM, Brink AA, Snijders PJ, Meijer CJ. HPV-mediated transformation of the anogenital tract. *Journal of clinical virology : the official*

publication of the Pan American Society for Clinical Virology. 2005;32 Suppl 1:S25-33. doi: 10.1016/j.jcv.2004.11.019.

MANTOVANI F, Banks L. *The human papillomavirus E6 protein and its contribution to malignant progression.* Oncogene. 2001;20(54):7874-87. doi: 10.1038/sj.onc.1204869.

SCHEFFNER M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. *The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53.* Cell. 1990;63(6):1129-36.

WANG S, Pang T, Gao M, Kang H, Ding W, Sun X, et al. *HPV E6 induces eIF4E transcription to promote the proliferation and migration of cervical cancer.* FEBS letters. 2013;587(6):690-7. doi: 10.1016/j.febslet.2013.01.042.

SCHNEIDER HJ, Kato K. *Direct translation of chiral recognition into mechanical motion.* Angewandte Chemie. 2007;46(15):2694-6. doi: 10.1002/anie.200604664.

MAMANE Y, Petroulakis E, Rong L, Yoshida K, Ler LW, Sonenberg N. *eIF4E--from translation to transformation.* Oncogene. 2004;23(18):3172-9. doi: 10.1038/sj.onc.1207549.

TOPISIROVIC I, Ruiz-Gutierrez M, Borden KL. *Phosphorylation of the eukaryotic translation initiation factor eIF4E contributes to its transformation and mRNA transport activities.* Cancer research. 2004;64(23):8639-42. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-04-2677.

HARA K, Yonezawa K, Kozlowski MT, Sugimoto T, Andrabi K, Weng QP, et al. *Regulation of eIF-4E BP1 phosphorylation by mTOR.* The Journal of biological chemistry. 1997;272(42):26457-63.

LEE JW, Choi JJ, Lee KM, Choi CH, Kim TJ, Lee JH, et al. *eIF-4E expression is associated with histopathologic grades in cervical neoplasia.* Human pathology. 2005;36(11):1197-203. doi: 10.1016/j.humpath.2005.08.010.

MATTHEWS-Greer J, Caldito G, de Benedetti A, Herrera GA, Dominguez-Malagon H, Chanona-Vilchis J, et al. *eIF4E as a marker for cervical neoplasia.* Applied immunohistochemistry & molecular morphology : AIMM / official publication of the Society for Applied Immunohistochemistry. 2005;13(4):367-70.

GEORGE A, Panda S, Kudmulwar D, Chhatbar SP, Nayak SC, Krishnan HH. *"Hepatitis C virus NS5A binds to the mRNA cap-binding eukaryotic translation initiation 4F (eIF4F) complex and up-regulates host translation initiation machinery through eIF4E-binding protein 1 inactivation".* The Journal of biological chemistry. 2012;287(7):5042-58. doi: 10.1074/jbc.M111.308916.

SARNOW P, Cevallos RC, Jan E. *Takeover of host ribosomes by divergent IRES elements.* Biochemical Society transactions. 2005;33(Pt 6):1479-82. doi: 10.1042/BST20051479.

OHKJ, Kalinina A, Park NH, Bagchi S. *"Deregulation of eIF4E: 4E-BP1 in differentiated human papillomavirus-containing cells leads to high levels of expression of the E7 oncoprotein".* Journal of virology. 2006;80(14):7079-88. doi: 10.1128/JVI.02380-05.

AU WW, Abdou-Salama S, Al-Hendy A. *Inhibition of growth of cervical cancer cells using a dominant negative estrogen receptor gene*. *Gynecologic oncology*. 2007;104(2):276-80. doi: 10.1016/j.ygyno.2006.10.015.

PFAFFL MW. *A new mathematical model for relative quantification in real-time RT-PCR*. *Nucleic acids research*. 2001;29(9):e45.

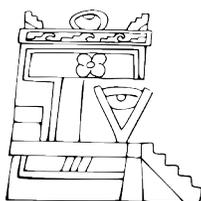
HSIEH AC, Ruggero D. "Targeting eukaryotic translation initiation factor 4E (eIF4E) in cancer". *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(20):4914-20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-0433.

LABISSO WL, Wirth M, Stojanovic N, Stauber RH, Schnieke A, Schmid RM, et al. *MYC directs transcription of MCL1 and eIF4E genes to control sensitivity of gastric cancer cells toward HDAC inhibitors*. *Cell cycle*. 2012;11(8):1593-602. doi: 10.4161/cc.20008.

WANG S, Pang TY, Gao M, Kang HX, Ding WB, Sun XW, et al. *HPV E6 induces eIF4E transcription to promote the proliferation and migration of cervical cancer*. *Febs Lett*. 2013;587(6):690-7. doi: 10.1016/j.febslet.2013.01.042.

PIM D, Massimi P, Banks L. *Alternatively spliced HPV-18 E6* protein inhibits E6 mediated degradation of p53 and suppresses transformed cell growth*. *Oncogene*. 1997;15(3):257-64. doi: 10.1038/sj.onc.1201202.

SHI F, Len Y, Gong Y, Shi R, Yang X, Naren D, et al. *Ribavirin Inhibits the Activity of mTOR/eIF4E, ERK/Mnk1/eIF4E Signaling Pathway and Synergizes with Tyrosine Kinase Inhibitor Imatinib to Impair Bcr-Abl Mediated Proliferation and Apoptosis in Ph+ Leukemia*. *PLoS one*. 2015;10(8):e0136746. doi: 10.1371/journal.pone.0136746.



Difusión y Divulgación
Científica y Tecnológica

José Manuel Piña Gutiérrez
Rector

Arturo Díaz Saldaña
Secretario de Investigación, Posgrado y Vinculación

Andrés González García
Director de Difusión y Divulgación Científica y Tecnológica

Calíope Bastar Dorantes
Jefa del Departamento Editorial de Publicaciones No Periódicas

Esta obra se terminó de editar el 25 de agosto de 2017 en la División Académica Multidisciplinaria de Jalpa de Méndez ubicada en Carretera Estatal Libre Villahermosa-Comalcalco Km. 27+000 s/n Ranchería Ribera Alta, C.P. 86205 Jalpa de Méndez, Tabasco, México. El cuidado estuvo a cargo de los coordinadores y del Departamento Editorial de Publicaciones No Periódicas de la Dirección de Difusión y Divulgación Científica y Tecnológica de la UJAT.



**UNIVERSIDAD JUÁREZ
AUTÓNOMA DE TABASCO**

C O L E C C I Ó N
EDUARDO CABALLERO Y CABALLERO
Memorias de congresos y simposios