

40 aportaciones de la UAM-Iztapalapa

El Hígado pretextos y contextos

*El trabajo del laboratorio de fisiología celular
en la historia de la UAM*

*María Concepción Gutiérrez Ruiz
Leticia Bucio Ortíz
Verónica Souza Arroyo
Roxana U Miranda Labra
Luis E. Gómez-Quiroz**

Presentación

La Universidad Autónoma Metropolitana es mi segunda casa, donde siempre he tenido la libertad para desarrollarme. En ella he crecido, tanto a nivel personal como académico, siempre me he sentido parte de ella. Considero que la Universidad es una Institución, pero que tiene vida gracias a todos los que la formamos, los estudiantes, los administrativos, los académicos y las autoridades que hacen posible que este proyecto perdure en el tiempo y crezca con los años. A esta altura de mi vida, no concibo no estar vinculada a la UAM, mi vida gira en torno a ella y he tenido grandes satisfacciones personales en estos 38 años de trabajo y mi compromiso con la Institución continúa. En estas páginas espero transmitirles lo que ha sido mi vida en la Universidad, que ha sido construida gracias a todas las personas con las que he trabajado y convivido diariamente, por ello es que todas las aportaciones y logros que comentaré no han sido un trabajo personal, es un trabajo de grupo, del grupo de Fisiología Celular, mi grupo. En él, a través de los años han estado diferentes profesores e infinidad de alumnos que todos contribuyeron a los logros que hemos alcanzado y les iré relacionando.

En la actualidad, el grupo de Fisiología Celular del Departamento de Ciencias de la Salud, de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud está formado por cinco profesores de tiempo completo con una plaza definitiva, siendo la contratación más antigua la de una servidora María Concepción Gutiérrez Ruiz, que ingresé a la UAM en mayo de 1976, la Dra. Leticia Bucio Ortiz que inició en enero de 1988, la Dra. Verónica Souza Arroyo que empezó como estudiante, realizando su servicio social y posteriormente se integró como parte de nuestro grupo en febrero de 1990, el Dr. Luis Enrique Gómez Quiroz, quien realizó su tesis de maestría y de doctorado en Biología Experimental y tuvimos la oportunidad de que se uniera al grupo desde julio de 1998, primero como profesor de medio tiempo y posteriormente se le extendió la jornada a tiempo completo y la contratación más reciente, la Dra. Roxana Uri Miranda Labra, en mayo de 2012, a quien conocimos cuando realizó parte de su trabajo experimental de tesis, del doctorado en biotecnolo-

* Integrantes del Laboratorio de Fisiología Celular, Departamento de Ciencias de la Salud

gía, en nuestro laboratorio. Los miembros del grupo tenemos un perfil académico distinto, por lo que somos un grupo en donde cada uno tiene una línea de investigación particular, patrocinada por agencias externas, lo cual nos ha enriquecido y dado una gran fortaleza. Además, están trabajando con nosotros 10 alumnos de doctorado, 3 de maestría y 3 de nivel licenciatura, lo cual hace que en nuestro grupo, a pesar de la presión y compromiso por el trabajo, haya siempre alegría, vigor, entusiasmo por el descubrimiento de las propias capacidades personales y la consecución de buenos resultados. Y además, la sensación diaria de ir creciendo, no solo a través de los nuevos conocimientos mediante el estudio académico, sino abriéndose hacia el futuro impulsados por ideales y grandes proyectos.



Como grupo hemos tenido interés desde hace años en comprender los mecanismos celulares y moleculares que dañan al hígado, pero también aquellos que lo reparan. Recientemente también nos hemos extendido en estudios en otros órganos, sin embargo, esta primera parte la relacionaré con la contribución que hemos realizado en nuestros proyectos enfocados al hígado. Se preguntarán por qué el hígado, si siempre que uno lo menciona, generalmente piensan en algo no muy agradable, así como en la gran cantidad de mitos alrededor del mismo. Espero convencerlos, después de leer estas páginas de la importancia que tiene este órgano y como impacta, su buen funcionamiento, en nuestra salud. Agradezco a todos los que me permitieron escribir este cuadernillo, ha sido una experiencia muy agradable el revivir momentos que disfrutamos intensamente. No me queda mas que decirles ¡MUCHAS GRACIAS A TODOS LOS QUE ME HAN TENIDO CONFIANZA!

Dra. María Concepción Gutiérrez Ruiz

Los pretextos

Una de las figuras que mas sorprende a los visitantes del museo del Templo Mayor es una escultura en barro de tamaño natural de la deidad *Mictlantecuhtli*, dios del inframundo. Una calavera como cabeza, con sus dientes bien expuestos, intimidatoria, con las manos en posición de ataque y uñas afiladas, una caja torácica que muestra claramente las costillas y descendiendo de ella una estructura bilobular que pende abrazando otra más en forma ovoide, estos últimos componentes sin lugar a dudas es lo que más llama la atención a quien la observa. El Dr. López Lujan ha documentado de manera magistral que dicha estructura es el hígado y la vesícula biliar.



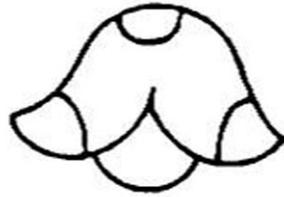
Las interpretaciones de la relación del hígado con *Mictlantecuhtli* son bastas, sin embargo, entre las mas aceptadas se sostiene que el hígado era la sede de una de las tres entidades anímicas de los antiguos nahuas, conocida como *ihiyotl* (aliento, respiración), la cual confería a los individuos vigor, pasión, deseo, envidia, e ira, esto puede aclarar un poco por qué el hígado es tan protagónico en la imagen del dios del mundo de los muertos, además de que también el *ihiyotl* representa la parte inferior del cosmos.

Pero esto va mas allá. En aquella época se creía que las enfermedades eran producto de los desórdenes en las entidades animistas, y todas aquellas relacionadas con las cualidades que se han mencionado tenían su origen en el hígado, por ser sede del *ihiyotl*.

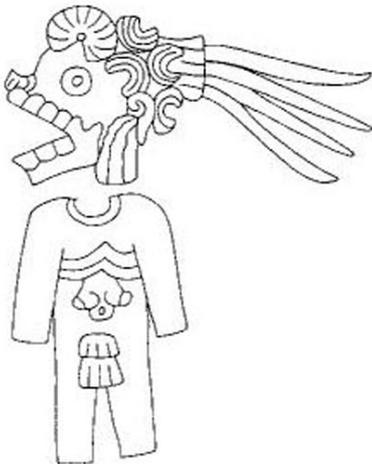
Existen otras referencias al hígado en el México antiguo, como en el códice Magliabechiano y en el Mendocino, donde se encuentran representaciones del órgano o como parte de la toponimia de un lugar llamado *Tampatel* (*tam*, lugar en huasteco y el, de *elli*, hígado en náhuatl).



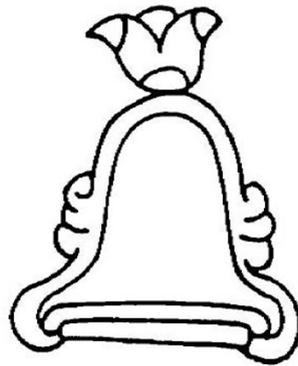
Códice Magliabechiano



Códice Mendocino



Códice Mendocino



Códice Mendocino

No solo en México se ha tomado al hígado como pretexto para tratar de explicar misterios de la naturaleza, en Babilonia usaban al hígado de animales de sacrificio, ovejas particularmente, como instrumento de adivinación o augurio, prueba de ello es un extraordinario modelo en barro de un hígado de oveja datado entre 1900 y 1600 a.C. que se conserva en el Museo Británico. Mientras que en la provincia italiana de Piacenza se encontró otro modelo similar pero éste en bronce y perteneciente a la cultura Etrusca, ambos modelos son una suerte de manual del significado de las huellas anatómicas en el órgano y como éstas son capaces de “predecir” el futuro.

Sin embargo tal vez la cultura helénica sea la que mas en serio se tomó esto de usar al hígado como explicación de varios laberintos de la humanidad, además del uso del hígado como fuente mágica de información, su literatura y mitología están marcadas por este órgano.



Modelo en barro de hígado de oveja.

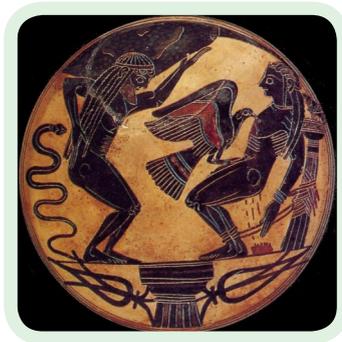


Modelo de hígado en bronce

El caso de Grecia

Prometeo, hijo de Jápeto y hermano de Epimeteo, en su afán de beneficiar siempre al hombre, tramó lo que fue el primer engaño contra Zeus. Sacrificó un buey y lo dividió en dos partes, una consistente en la piel, la carne y las vísceras, y la otra eran sólo los huesos, pero cubiertos de la apetecible grasa. Dejó en primer término que Zeus escogiera la parte para los dioses, siendo ésta aquella que se veía cubierta de la grasa, y la otra parte quedó para los humanos. Al percatarse, el siempre colérico Zeus, de tal engaño, decide castigar a los hombres privándoles del fuego. Tiempo después, Prometeo urde un segundo engaño contra

los dioses, para sacar del Olimpo el fuego que ha tomado de la carroza de Helios y regresarlo a los humanos para que tuvieran calor y luz, un tanto los beneficios que trae consigo el conocimiento. Ante tal ofensa Zeus respondió castigando a Prometeo de tal forma que fuera un paradigma para todo aquel que osara engañar una vez más a los dioses, así, por “la voluntad de Zeus, pero el brazo de Hefestos”, como lo refiere Esquilo (siglo V a. C.), Prometeo fue encadenado en el Cáucaso. El castigo no paró ahí y para incrementar la punición contra Prometeo, Zeus además, procuró que todos los días un gran águila llegara hasta donde yacía Prometeo para devorarle lentamente su hígado, por las noches, el órgano regeneraba de una forma rápida y sorprendente, el cual quedaba completamente sanado hacia la aurora donde una vez mas era devorado inclementemente por el águila. El castigo tenía que durar toda la eternidad, pero fue Heracles quien finalmente lo liberó.



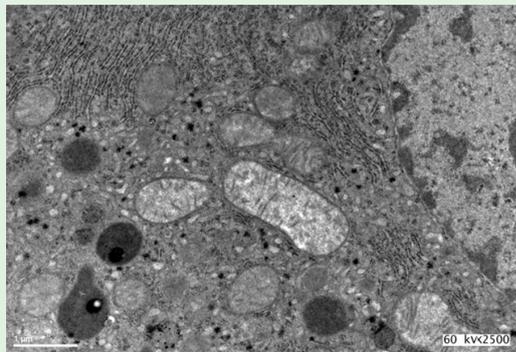
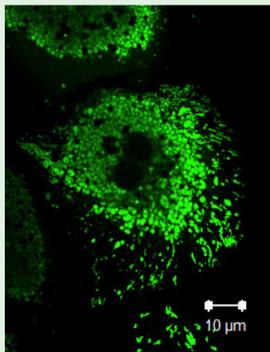
Es tal vez esta narración la primera evidencia que tenemos acerca del conocimiento de la gran capacidad de regeneración que tiene el hígado, el cual, tal y como es referido tanto por Esquilo como por Hesíodo en su teogonía (siglo VII a. C.), diariamente es dañado, no por el águila mitológica, sino por cientos de sustancias que ingerimos diariamente o que son simplemente producto del metabolismo normal. Así, sustancias como el alcohol, los medicamentos, los gases de los motores de combustión, las drogas o el exceso de carbohidratos y grasas de la alimentación, agreden y dañan al hígado matando miles de células. A pesar de ello, el hígado es reparado y/o regenerado de los efectos dañinos de estas sustancias, no de una manera eterna, ni en espera de un Heracles que lo libere del castigo, en la realidad el hígado tiene límites y puede ser posible que ceda a tales agresiones conduciendo a una persona a padecer problemas crónico-degenerativos y eventualmente a la muerte.

El contexto

El hígado es el órgano interno más grande de nuestro cuerpo, tiene un peso promedio de 1.5 kg en el adulto, en él fluye aproximadamente litro y medio de sangre cada minuto, de ahí su color característico. El hígado realiza innumerables funciones entre las que están la transformación de los alimentos en energía, la síntesis de factores de la coagulación, la eliminación de sustancias y desechos tóxicos (como el alcohol que ingerimos), produce la bilis que se secreta en el intestino para ayudar a absorber nutrientes que no son hidrosolubles, almacena algunas vitaminas y al glucógeno (un reservorio importante de energía). El hígado es el principal órgano de producción de glóbulos rojos en el feto, particularmente en el primer trimestre del embarazo. Además, nuestro hígado presenta una gran capacidad de regeneración ante una agresión. En contraste con otros tejidos capaces de regeneración, como la médula ósea y la piel, la regeneración hepática no depende generalmente de las células germinales o madre, sino se produce por la proliferación de las células maduras remanentes.

El hígado está constituido por diferentes tipos celulares que cooperan entre sí para llevar a cabo las funciones anteriormente mencionadas, los principales son:

- **Hepatocitos.** Son las principales células del órgano constituyendo el 70% de las células del hígado humano (90% del volumen), son del tipo epitelial y presentan heterogeneidad estructural que refleja su diversidad funcional.



- Colangiocitos. Son células que tienen el mismo origen que los hepatocitos, y su función central es el transporte y modificación de la bilis, la cual es producida por los hepatocitos.
- Células estelares. Denominadas también lipocitos, son el principal reservorio de vitamina A del organismo, sufren cambios morfológicos y funcionales durante los procesos de fibrosis, ya que junto con los fibroblastos producen grandes cantidades de proteínas de matriz extracelular. Su sobreactivación puede conducir a enfermedades como la cirrosis.
- Células de Kupffer. Son macrófagos residentes del hígado, son células que fagocitan parásitos, virus, bacterias, endotoxinas y macromoléculas que llegan al hígado por el torrente sanguíneo.

También están presentes las células endoteliales y células “pit” entre otras.

Cuando el hígado es agredido de forma crónica, es decir por un tiempo prolongado, sea por virus (virus de la hepatitis B, virus de la hepatitis C), sustancias químicas (alcohol, fármacos, exceso de grasa, etc), o por el propio sistema inmune, el órgano va primero a sufrir una esteatosis, después se presenta además inflamación, lo que denominamos hepatitis, la cual puede progresar a fibrosis, cirrosis y llegar hasta carcinoma hepatocelular. Generalmente, la progresión en el daño hepático es un mecanismo semejante, independiente del agente agresor que está dañando el órgano.

En nuestro laboratorio hemos realizado investigación que podríamos resumir en 4 áreas muy generales:

1. Mecanismo de daño producido por el etanol y el producto de su metabolismo, el acetaldehído, en hepatocitos y células estelares hepáticas. Efecto de algunos fármacos.
2. Mecanismo del daño producido por metales pesados, principalmente el cadmio.
3. Mecanismo de reparación y protección hepática mediado por el factor de crecimiento hepatocitos (HGF) ante diferentes agresiones.
4. Susceptibilidad a la progresión del daño hepático por sobrecarga de lípidos en los hepatocitos.

Estas líneas de investigación las hemos trabajadas en diferentes sistemas modelo: líneas celulares hepáticas, cultivo primario de hepatocitos, animales modelo, principalmente ratones, y cuando se ha tenido oportunidad en muestras de pacientes que presentan la patología a estudiar. De las tres primeras tenemos una cantidad de publicaciones considerable, en la cuarta línea, es la que estamos trabajando más recientemente y algunos estudiantes están concluyendo sus trabajos de tesis de posgrado por lo que únicamente contamos con una publicación enviada y varias en proceso.

Para nosotros, ha sido muy importante el poder determinar que los resultados obtenidos a nivel celular, tengan una relevancia clínica. Es por ello, que siempre hemos buscado la colaboración con médicos especialistas (hepatólogos) que nos permita discutir la relevancia de los datos básicos en el contexto de la patología hepática. Hemos tenido proyectos en colaboración con el Dr. Edmundo Chávez del Instituto Nacional de Cardiología, el Dr. David Kershenobich del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, el Dr. Marcos Rojkind+, de la Universidad de George Washington, Washington, DC, el Dr. José Carlos Fernández Checa del Hospital Clinic i Provincial de Barcelona y del Instituto de Investigaciones Biomédicas de Barcelona, el Dr. Snorri Thorgeirsson del Instituto Nacional del Cáncer, de los Institutos Nacionales de Salud de USA, el Dr. Jens U Marquardt de la Universidad Johannes Gutenberg en Mainz, Alemania, el Dr. Cedric Coulouarn. Hospital Pontchaill Universidad de Rennes, Francia, el Dr. Francisco Laurindo, Instituto del Corazón, Univ. Sao Paulo, Brasil, el Dr. Diego F Calvisi, de la Universidad de Greifswald, Alemania, el Dr. Dahn L Clemens de la Nebraska and Western Iowa Veterans Administration Medical Center, University of Nebraska Medical Center, Omaha, NE, USA, el Dr. Rogelio Hernández Pando del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, la Dra. Ana María Rivas y la Dra. Linda Muñoz ambas de la Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Nuevo León, el Dr. Armando Luna, Instituto Nacional de Geriátría, Dra. Claudia García Cuellar, del Instituto Nacional de Cancerología, el Dr. Arturo Panduro de la Universidad de Guadalajara. Todas estas colaboraciones han permitido también que nuestros alumnos puedan realizar estancias en los diferentes laboratorios tanto en el país como en el extranjero, así como funjan como co-directores o asesores de nuestros alumnos.



*Dr. Jens U Marquardt, Dr. Luis E. Gómez-Quiroz
y Dr. Snorri Thorgeirsson*

A continuación describiré brevemente la relevancia de los estudios realizados y cuáles han sido nuestras contribuciones al conocimiento en cada una de las líneas:

1. Mecanismo de daño producido por el etanol y el producto de su metabolismo, el acetaldehído, en hepatocitos y células estelares hepáticas. Efecto de algunos fármacos.

Datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 consideran que las enfermedades crónicas no transmisibles causan aproximadamente dos terceras partes de las muertes en el mundo. Los principales factores de riesgo que se asocian causalmente son el consumo del tabaco, una dieta inadecuada, la inactividad física y el abuso del alcohol. El consumo del alcohol está asociado, además de con un mayor riesgo de accidentes y violencia física, con daño hepático. En nuestro país, las enfermedades hepáticas con la cuarta causa de mortalidad general. La Organización Panamericana para la Salud reporta que la tasa de mortalidad por consumo de alcohol en nuestro país es de 17.8.

El hígado, como ya se mencionó, es el encargado de remover las sustancias dañinas de la sangre, es por ello que biotransforma al alcohol (etanol) que tomamos, en acetaldehído, sustancia que es mucho más tóxica que el etanol y que es responsable de muchos de los efectos nocivos del alcohol. Las enfermedades hepáticas ligadas a la ingesta de alcohol van desde el hígado graso, la hepatitis alcohólica, la cirrosis y el hepatocarcinoma.

En nuestros primeros estudios para evaluar el efecto tóxico del etanol y el acetaldehído utilizamos como modelo de estudio una línea celular

hepática que proviene de hepatocitos de un feto humano, por lo que primero hicimos fue caracterizar que estas células presentaban características morfológicas y funcionales del hepatocito, lo cual constatamos mediante la actividad de enzimas características, además de que secretaban albúmina, proteína que es producida exclusivamente por el hígado y un patrón de citoqueratinas específico también de este órgano (In Vitro Cell Dev Biol Anim 1994). Posteriormente evaluamos el efecto de tratar aguda (por 24 h) y crónicamente (por 30 días) con etanol las células habiendo encontrado un mayor daño en las células tratadas crónicamente. Por microscopía electrónica de transmisión observamos alteraciones a nivel de las mitocondrias (que es el organelo encargado de generar energía en la célula), así como un incremento en la lipoperoxidación, es decir que en la célula se estaba presentando un desequilibrio entre las especies reactivas del oxígeno y la capacidad de la célula para reparar el daño que estaban produciendo (estrés oxidante), manifestándose como un daño a nivel de las membranas, así como una mayor actividad de las enzimas que nos miden el daño hepático. Todo ello, nos indicaba que se presentaba daño a nivel celular por la exposición al alcohol, y que éste era mayor con un mayor tiempo de exposición (Hum Exp Toxicol 1995). Posteriormente, determinamos cómo el etanol altera la fluidez membranal, reportamos que mientras un tratamiento agudo incrementa la fluidez de la membrana, en el tratamiento crónico con etanol las membranas mostraban tolerancia cuando se les adicionaba etanol, lo cual nos indicaba que las células que habían estado durante más tiempo expuestas al etanol adquirían una tolerancia cambiando la composición de sus lípidos con el fin de que no se desarreglaran, así mismo determinamos los cambios en la composición de los fosfolípidos en la membrana plasmática. Esto nos indicaba que los hepatocitos presentaban un proceso de homeoviscosidad es decir ante la presencia de un disolvente, las membranas se rigidizaban para evitar su desarreglo (Cell Biol Toxicol 1995). Estos resultados sobre la fluidez de la membrana por tratamientos con etanol fue la tesis de maestría del Dr. José Luis Gómez Olivares, profesor Titular C de nuestro departamento.

En 1997, reportamos que el acetaldehído, producto del metabolismo del etanol es mucho más tóxico que el etanol. Se encontró un mayor daño morfológico por microscopía electrónica de transmisión en las células, un 40% menos de consumo de oxígeno, un mayor estrés oxidante que coincidía con una disminución en el contenido de glutatión, que es un tripéptido, antioxidante por excelencia (Toxicology 1997).

Nuestro siguiente objetivo fue determinar en una línea celular hepática, las células HepG2, que ha sido uno de los modelos más utilizados para hígado, como el tratamiento con etanol, acetaldehído, así como con el lipopolisacárido (LPS) llamado también endotoxina (que proviene de las bacterias y se ha descrito que en pacientes con daño hepático crónico está incrementado a nivel sérico), inducía la liberación de mediadores de inflamación como son algunas citocinas y factores de crecimiento y especies reactivas de oxígeno que juegan un papel importante en las enfermedades hepáticas crónicas. Los resultados mostraron un incremento en la lipoperoxidación y una disminución en el contenido de glutatión. Además, fuimos de los primeros grupos en reportar que los hepatocitos eran capaces de producir citocinas y factores de crecimiento como IL-1 beta, el factor de necrosis tumoral alfa, el factor de crecimiento transformante beta, la interleucina 6 y la interleucina 8 como mediadores de señales intrahepáticas, ya que en ese tiempo se consideraba que tanto las citocinas como los factores de crecimiento eran básicamente secretados por células del sistema inmune. El tratamiento con los diferentes agentes tóxicos produjo una liberación diferencial de dichos mediadores (Toxicology 1999). Estos resultados fueron ganadores del X Concurso Anual del Premio a la Investigación en 2001 de la Universidad Autónoma Metropolitana por el trabajo: Gutiérrez-Ruiz M.C., Quiroz S.C., Souza V., Bucio L., Hernández E., Olivares I.P., Llorente L., Vargas-Vorackova F y Kershenovich D. (1999) "Cytokines, growth factors, and oxidative stress in HepG2 cells treated with ethanol, acetaldehyde, and LPS" publicado en Toxicology 134:197-207.

Posteriormente evaluamos si había una correlación entre las citocinas y factores de crecimiento secretados por la célula en los diferentes tratamientos con la inducción de su RNA mensajero, así como la actividad de diferentes enzimas antioxidantes para evaluar el por qué se presentaba estrés oxidante. Nuestros datos mostraron que únicamente la actividad de la catalasa se encontraba disminuida (Isr Med Assoc J 2001).

Un siguiente punto a estudiar fue la interleucina 8 en respuesta a la agresión que el etanol, el acetaldehído y el LPS producía sobre los hepatocitos y cómo estaba regulada esta interleucina. La interleucina 8 es una quimioquina, de naturaleza proinflamatoria que es un potente quimioattractor de los neutrófilos, que regula además la producción de proteínas de adhesión que hace que se amplifique la respuesta inflamatoria local. Los resultados mostraron que la interleucina 8 se incrementaba en los

tratamientos con acetaldehído y LPS, y que el tratamiento con antioxidantes y anti-factor de necrosis tumoral alfa lo disminuían, con lo cual concluimos que el estrés oxidante y el factor de necrosis tumoral alfa eran mediadores en la producción de interleucina 8, además concluimos que la secreción de esta citocina requería del metabolismo del etanol, ya que el etanol per se no fue capaz de inducirla (Hepato Res 2003).

Generalmente, en los procesos inflamatorios también se producen citocinas antiinflamatorias que tratan de compensar a las citocinas pro-inflamatorias, por lo que el siguiente paso fue determinar si la producción de la interleucina 8 estaba controlada por la interleucina 4 y la interleucina 10, citocinas preferentemente anti-inflamatorias, en las células HepG2 tratadas con acetaldehído. Los resultados mostraron que únicamente la interleucina 4 prevenía la expresión de la interleucina 8, vía la disminución de los factores de transcripción NF- κ B y AP-1 (Liver Int 2005).

Posteriormente se determinó que la interleucina 10 disminuía la apoptosis inducida por etanol en células HepG2, de forma indirecta disminuyendo la activación de NF- κ B, y no tenía efecto sobre la cascada de señalización de la apoptosis (Life Sci 2005).

Nuestro siguiente objetivo fue evaluar como el acetaldehído producía el estrés oxidante. Los resultados mostraron que la disfunción mitocondrial jugaba un papel relevante y además que ésta sensibilizaba a la célula para tener una menor respuesta ante una segunda agresión, lo cual hacía al hepatocito más vulnerable al daño (Cell Biol Toxicol 2009). Finalmente el presente año se publicó que la disminución de la superóxido dismutasa mitocondrial (SOD2) se ve disminuida y tiene una recuperación mediada por el NF- κ B y PKC. La recuperación de la actividad de la SOD2 podría representar una ventaja de sobrevivencia en células cancerosas, por lo que consideramos que podría ser un blanco terapéutico en el cáncer de hígado (Food Chem Toxicol 2014).

A finales de los 90's la investigación en hepatología da un giro al poderse aislar y cultivarse in vitro las células estelares hepáticas, las cuales en el hígado sano almacenan vitamina A en forma de esteres de retinil (gotas de lípidos). Estas células cuando son sembradas en cajas de cultivo sufren un proceso semejante al que sucede cuando el hígado es agredido, cambian su fenotipo hacia miofibroblastos y se vuelven células que secretan proteínas de matriz extracelular con la finalidad de reparar el daño, con lo cual se tuvo un modelo ideal para poder estudiar la fibrosis

hepática. El grupo no se mantuvo ajeno a ello y estudiamos el efecto que tenía el etanol, el acetaldehído y el pretratamiento con LPS y los tóxicos sobre el estrés oxidante y la secreción de colágena. Reportamos que el acetaldehído incrementaba considerablemente la producción de colágena, es decir es pro-fibrogénico, así como la cantidad de glutatión oxidado y esto se potenciaba cuando se pre-trataba con LPS (J Gastroenterol Hepatol 2001). Ese mismo año probamos sobre las células estelares tratadas con acetaldehído el efecto que tenía la metadoxina, fármaco utilizado para mejorar la función hepática en pacientes con daño por alcohol. Los resultados de nuestro estudio mostraron que la metadoxina prevenía el daño ya que mantenía el estado redox de la célula incrementando el glutatión, disminuía el factor de necrosis tumoral alfa, por lo tanto se disminuían los mediadores pro-inflamatorios y la síntesis de colágena. También se realizó el estudio con hepatocitos, encontrando que prevenía el daño por exposición de etanol (Pharmacol Res 2001). También probamos el efecto que tiene la pentoxifilina, fármaco que disminuye el factor de necrosis tumoral alfa y que en la actualidad se utiliza para el tratamiento de la esteatosis hepática y del daño por alcohol. Los resultados mostraron que la pentoxifilina disminuía la inducción de la interleucina 6 y la síntesis de colágena en células estelares (Pharmacol Res 2002). Posteriormente, encontramos que el incremento de interleucina 6 en células estelares tratadas con acetaldehído era via la activación del NF- κ B, ya que previene la degradación de su inhibidor el I κ B α (Cell Biol Toxicol 2008). Por ese tiempo nos invitaron a escribir una revisión sobre la fibrosis hepática y que es lo que se conocía utilizando los modelos celulares (Liver Int 2007). En el Departamento de Ciencias de la Salud tenemos colaboraciones con diferentes grupos, uno de los grupos con que hemos realizado varios trabajos en conjunto es con el de la Dra. Mina Konigsberg, quien es parte de nuestra área de investigación y formamos con ella un cuerpo académico, y en 2010 publicamos como la sobreexpresión de Bcl-2 protege a las células estelares contra el daño oxidante, sin embargo incrementa enzimas que regulan la degradación de las proteínas de matriz extracelular, disminuye la metaloproteinasas 13 que degrada la matriz extracelular e incrementa el factor de crecimiento transformante beta, que es pro-fibrogénico, por lo cual concluimos que la sobreexpresión de Bcl2 jugaba un papel importante en la progresión de la fibrosis en las enfermedades hepáticas crónicas (J Gastroenterol Hepatol 2010). Además de la investigación en hígado hemos colaborado

en diferentes trabajos en la línea de investigación que la Dra. Konigsberg trabaja que es senescencia celular y envejecimiento, y hemos tenido alumnos que han trabajado en ambos laboratorios que han resultado en diversas publicaciones (Cell Biol Int 2004, Life Sci 2005, Biogerontology 2006, Free Rad Biol Med 2006, Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol 2007, Free Radic Biol Med 2010, Cell Biol Int 2012).

Durante muchos años hemos tenido una relación de trabajo muy estrecha con el grupo del Dr. David Kershenovich por lo que también publicamos una revisión de las hepatitis virales crónicas y la fibrosis hepática (Arch Med Res 2002, 2007), así como artículos de la calidad de vida y depresión en pacientes con hepatitis C crónica (Arch Med Res 2003), los cambios en la carga viral de hepatitis C y citocinas proinflamatorias después de tratamiento (Rev Inv Clin 2003, Liver Int 2005, Scand J Immunol 2006, World J Gastroenterol 2009), en cirrosis (World J Gastroenterol 2011) y en el síndrome de intestino irritable (Dig Dis 2006, Am J Gastroenterol 2012, Rev Esp Enferm Dig 2013).

2. Mecanismo del daño producido por metales pesados, principalmente el cadmio

Los metales pesados pueden ser componentes esenciales para el organismo, como el cobre y el zinc, que juegan una función muy importante como cofactor para que algunas enzimas puedan funcionar adecuadamente o bien pueden ser elementos que no tienen ninguna función biológica. Tanto los metales esenciales como los no-esenciales pueden estar en concentraciones que pueden alterar las funciones biológicas y provocar respuestas de estrés celular. Generalmente los metales no-esenciales que son tóxicos comparten características químicas con los metales esenciales, lo cual va a ocasionar que puedan suplantar el papel de los metales esenciales y por lo tanto causar daño a los organismos. Entre los metales pesados no esenciales que provocan daño a la salud están el mercurio, el plomo, el cadmio y el arsénico entre otros. Los órganos que principalmente dañan son el hígado y el riñón, básicamente por la función detoxificadora que estos órganos desarrollan.

En la década de los 90's en México hubo una preocupación por la contaminación ambiental, por la mala calidad del aire y el agua y se empezó a hacer conciencia sobre los efectos graves que podían ocasionar diferentes contaminantes, entre ellos, se puso especial interés en los

metales pesados. Dado que el hígado es uno de los órganos blanco, iniciamos estudios a nivel celular para evaluar el daño que producían el cadmio y el mercurio. El cadmio es un metal que se encuentra en la corteza terrestre y se obtiene como subproducto de la fundición y refinamiento de algunos minerales. Los compuestos de cadmio se emplean como estabilizadores de plásticos y en algunas aleaciones. El humo de los cigarrillos contiene una cantidad considerable de cadmio. Se utilizaba en pinturas y en pilas. Dado su diverso uso, muchas de las descargas de las industrias y fundidoras contienen una cantidad considerable del metal, por lo que la exposición de los humanos tiene lugar mayormente a través de la comida contaminada con el cadmio. El mercurio está en forma natural en la corteza terrestre y se puede liberar por actividad volcánica o por erosión de las rocas y por la actividad humana se puede liberar cuando se eliminan las impurezas en materias primas como los combustibles fósiles, rotura de productos que lo contienen como los termómetros, interruptores, algunas lámparas de luz, etc. Además en el pasado se utilizaba en las amalgamas dentales, las cuales contenían de un 40-50% de mercurio.

El primer trabajo de investigación a nivel celular consistió en la comparación de la toxicidad del cadmio y el mercurio en células WRL-68. Los resultados mostraron que ambos metales producían alteraciones a nivel estructural, principalmente a nivel mitocondrial y en el retículo endoplásmico rugoso. Las células mostraban incremento en la liberación de enzimas marcadoras de daño, lo cual nos indicaba que se presentaba necrosis. Además había estrés oxidante y en respuesta al tratamiento con los metales, solo en el caso del cadmio se inducía la producción de metalotioneína, proteína que quelaba al metal para hacer más fácil su salida del hepatocito (Toxicology 1995). Dado que el cadmio daba resultados más interesantes, y además se parece mucho al calcio y puede interferir con los procesos en que está involucrado este metal esencial, consideramos profundizar en los estudios con él, aunque seguimos realizando algunos estudios con mercurio que se señalan en orden cronológico del trabajo de investigación en nuestro grupo. El siguiente objetivo fue determinar como el cadmio afectaba el transporte de calcio. Los resultados muestran que el cadmio ejerce una inhibición competitiva con el calcio, y encontramos que el proceso era una cinética de segundo orden. Además que los grupos tiones jugaban un papel esencial en la inhibición de la entrada del calcio por el cad-

mio (Toxicology 1996). Evaluamos más a profundidad como entraba el cadmio a la célula y encontramos que el 55% del cadmio que entra a la célula es por un sistema que no requiere de energía, posiblemente por difusión, mientras que el resto ocurre por un sistema dependiente de temperatura, posiblemente via canales y acarreadores que involucran la interacción con grupos tioles. La nifedipina y el verapamil, bloqueadores de los canales de calcio, inhibieron la entrada de cadmio lo cual nos indicaba que entraba via canales de calcio, es decir el cadmio, dado su semejanza química con el calcio, utilizaba los sistemas de transporte que el calcio utiliza para entrar a la célula (Toxicology 1997). El cadmio produce roturas de hebra del DNA y el daño es mayor en el tratamiento agudo. Los valores de estrés oxidante no correlacionan con las rupturas que presenta el DNA (Mutat Res 1999). Un estudio semejante se realizó con el mercurio, donde también se encontró ruptura de las hebras del DNA y estrés oxidante, en este trabajo también evaluamos la capacidad de recuperación del daño producido por el mercurio al quelar el metal. Los resultados mostraron que el DNA de las células se recuperaba después de 8 hs de remover al mercurio. Se evaluó que el mercurio entraba por un sistema no dependiente de energía, y por sistemas insensibles a cambios en la temperatura. Dentro de la célula encontramos que se encontraba un 48% en la mitocondria, 38% en el núcleo y solo el 8% en la fracción citosólica y 7% en los microsomas (Mutat Res 1999). Considerando que un alto porcentaje del mercurio se encontraba en mitocondria se determinó si la respiración mitocondrial se encontraba afectada, encontrando que no había un efecto directo del mercurio sobre la respiración. Sin embargo se encontró que las mitocondrias de células tratadas con mercurio no respondían a oligomicina, debido probablemente a un efecto desacoplante. Este efecto era prevenido cuando se utilizaba un agente que protegía a los grupos tioles (J Appl Toxicol 2001).

Dado que el cadmio es un metal pro-oxidante evaluamos si podía actuar como un agente pro-fibrogénico cuando tratábamos células estelares con el metal. Encontramos que el cadmio actúa como un agente pro-fibrogénico induciendo estrés oxidante y alterando los sistemas antioxidantes (Toxicology 2002). Este trabajo nos permitió ganar el XIII Concurso Anual del Premio a la Investigación en 2004 de la Universidad Autónoma Metropolitana por el trabajo: Escobar M.C., Souza V., Bucio L., Hernández E., Damián P., Zaga C., Gutiérrez-Ruiz M.C. (2002) "Cadmium induces alpha 1 collagen (I) and metallothionein II

gene and alters the antioxidant system in rat hepatic stellate cells” publicado en *Toxicology* 170 (1-2): 63-73.

Con el fin de evaluar si el efecto prooxidante del cadmio era el responsable de su actividad pro-fibrogénica las células estelares fueron tratadas con zinc, un elemento que produce tolerancia a los efectos del cadmio por su capacidad reductora. El pretratamiento con zinc evitó los efectos pro-fibrogénicos del cadmio. El cadmio se ha relacionado como un agente xenobiótico pro-inflamatorio, por lo que evaluamos las citocinas proinflamatorias que se producen en las células HepG2 en respuesta al tratamiento con dosis bajas del metal. Los resultados mostraron un incremento en el factor de necrosis tumoral alfa, la interleucina1, la 6 y la 8, estrés oxidante, la activación de AP-1 y el NFκB y la producción de la proteína de choque térmico 70. El tratamiento con agentes antioxidantes inhibía parcialmente la activación de AP-1 (*Toxicology* 2004). Encontramos también que la vía de las MAP's cinasas estaba involucrada en la activación de AP-1 y que estaba mediada por estrés oxidante, ya que el tratamiento con antioxidantes abrogaba la respuesta (*Toxicol Mech Methods* 2009). El siguiente punto fue evaluar la vía de transducción de señales por la que el cadmio provoca una respuesta a nivel celular. Para ello trabajamos en la línea celular HepG2 y describimos que el cadmio activa a la NADPH oxidasa generando especies reactivas de oxígeno que activan la vía de Stat3. La vía canónica de activación de Stat3 es una fosforilación en tirosina y posteriormente en serina y posteriormente se inducía la expresión de la proteína de choque térmico 70 como una respuesta protectora (*Toxicol Lett* 2009). En esta línea celular no encontramos que se fosforilara en tirosina, lo cual llamaba mucho la atención, por lo que decidimos trabajar con cultivo primario de hepatocitos. En este modelo experimental vimos que en respuesta al tratamiento con cadmio había fosforilación tanto en tirosina como en serina, también encontramos una interacción muy interesante entre la señalización de la NADPH oxidasa y Stat3, la cual estaba mediada por Src, el receptor del factor de crecimiento epidermal y Erk1/2. A pesar de la respuesta de sobrevivencia que la célula presentaba, ya que inducía la producción de metalotioneina, la viabilidad de las células bajaba a las 12 hs, se disminuía la producción de metalotioneina y se incrementaba la activación de p53 y la proteína pro-apoptótica Bax (*Toxicol in Vitro* 2013).

La Dra Verónica Souza con la Dra Claudia García Cuellar están dirigiendo la tesis de doctorado de Elizabeth Reyes Zárate estudiando el

efecto de partículas contaminantes del ambiente de diferentes zonas de la ciudad de México sobre la respuesta celular en células de pulmón.

La Biol Exp Diana Patricia Rosales Cruz realizó su tesis de maestría evaluando como una dieta alta en colesterol potencia el daño producido por el cadmio, proyecto que continuará como parte de su tesis doctoral.

3. Mecanismo de reparación hepática mediado por el factor de crecimiento hepatocitos (HGF) ante diferentes agresiones

El factor de crecimiento de hepatocitos, conocido como HGF, por sus siglas en inglés, y los efectos que este despliega en las células hepáticas, ha venido siendo una línea de investigación relevante en el laboratorio de fisiología celular desde el 2006.

La línea inició tras el retorno del Dr. Luis E. Gómez Quiroz, de su estancia post-doctoral en el laboratorio de carcinogénesis experimental (LEC), del Instituto Nacional de Cáncer, del NIH, grupo encabezado por el Dr. Snorri S. Thorgeirsson, con quien hasta la fecha se colabora.

En el 2004 se creó el ratón con deficiencia del receptor del HGF, la proteína c-Met, en el hígado de dichos animales.

Entre el basto conocimiento al respecto que generó la eliminación de Met se encontró que las células hepáticas tenían un marcado incremento en la expresión de genes que codifican para proteínas de protección contra el daño, lo cual sugirió que muy seguramente presentaban cierto estado de estrés debido a la ausencia del receptor (J Clin Invest, 2007 y J Biol Chem 2008). Se inició una investigación que terminó en la identificación del sistema encargado de dicho estrés, la eliminación de Met indujo la sobre-activación del sistema prooxidante NADPH oxidasa.

Era claro que el HGF y su receptor Met eran capaces de modular el estado redox celular, ya que conjuntamente se encontró en el ratón normal o salvaje que el factor de crecimiento elevaba las enzimas antioxidantes. Con el ánimo de ampliar el conocimiento de esta nueva función de HGF/Met en 2006 ingresó al doctorado en Biología Experimental Argelia Valdés Arzate, quien como parte de su tesis encontró que el HGF es capaz de contrarrestar notablemente los efectos dañinos del etanol en células hepáticas, incrementando la defensa antioxidante. La relevancia de tales descubrimientos mereció el reconocimiento de la

Universidad y fue el trabajo ganador del XX Concurso Anual del Premio a la Investigación en 2011 de la Universidad Autónoma Metropolitana por el trabajo Valdés-Arzate A., Luna A., Bucio, L., Licona, C., Clemens D.L., Souza, V., Hernández, E., Kershenobich, D., Gutiérrez-Ruiz M.C., Gómez Quiroz L.E. (2009) "Hepatocyte growth factor protects hepatocytes against oxidative injury induced by ethanol metabolism". *Free Rad. Biol. Med.* 47(4):424-30.

En colaboración con el LEC se continuó explorando los impactos de la regulación redox hepatopatías frecuentes como el cáncer, particularmente en el hepatocarcinoma (*Cancer Res* 2007), o la fibrosis (*Biochim Biophys Acta-Molecular Basis of Disease* 2012).

Tratando de profundizar en otros problemas que afectan al hígado, en 2010 decidimos conocer si el efecto protector del HGF podría mejorar el daño oxidante causado por los fármacos antituberculosis, el resultado de esta investigación se publicó en el 2013 y formó parte de la tesis de posgrado de Cristina Enríquez Cortina (*Toxicol Sci.* 2013), el trabajo reveló que el HGF es capaz de frenar la toxicidad de la isoniazida y rifampicina, mejorando notablemente el daño hepático. Efectos similares hemos encontrado en la esteatosis inducida por una dieta hipercolesterolémica impactando a nivel mitocondrial (tesis maestría de Mayra Domínguez Pérez) y en reparación tras una ligadura de ducto biliar (tesis doctoral del Natalia Nuño Lámbarri).

Recientemente también hemos publicado el mecanismo por el cual el HGF regula la actividad de la NADPH oxidasa (*Biochimie.* 2013), siendo una señal de protección mediada por la activación del factor de transcripción Nrf2, la investigación forma parte central de la tesis de doctorado de Denise Clavijo Cornejo y de maestría de Arturo Simoni Nieves.

Atzin Balderas Morales está realizando su tesis de maestría construyendo vectores de silenciamiento y sobre-expresión de ROMO1 para determinar su relación con el estrés oxidante en la vía de señalización c-Met/HGF.

En la actualidad se conducen varias investigaciones en estudios pre-clínicos para verter los hallazgos en posibles aplicaciones terapéuticas en seres humanos en el mediano plazo. Se continúa con los efectos del HGF en tuberculosis, no solo como protector de los órganos afectados

sino también como un inmunomodulador para la eliminación de la bacteria (tesis doctoral de Oscar Bello Monroy), así mismo se expanden los horizontes del HGF y sus efectos a nivel pancreático (tesis doctoral de Mayrel Palestino Domínguez) y renal (tesis de maestría Elsy Soraya Salas Silva). Finalmente se inicia también el estudio de la interacción o entrecruzamiento de las señales del HGF y el factor de crecimiento de diferenciación (GDF) 11 en modelos celulares tanto hepáticos como pancreáticos, estudios que conducen estudiantes de pregrado como Monserrat Gerardo.

Finalmente el conocimiento de los mecanismos de protección naturales representa la posibilidad de establecer nuevas medidas terapéuticas con un mínimo o nulo de efectos adversos, el HGF se perfila para ser considerado una alternativa firme para ello.

4. Susceptibilidad a la progresión del daño hepático por sobrecarga de lípidos en los hepatocitos.

La obesidad se ha convertido en un problema de salud pública en México, no solo por ser una epidemia en sí, sino por las enfermedades que se pueden derivar. De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud nuestro país ocupa el segundo lugar mundial en obesidad, con un 30% de la población que la padece; mientras que 70% tiene sobrepeso. Esto implica que dos de cada tres mexicanos tienen sobrepeso, así como una de cada tres mujeres y uno de cada cuatro hombres son obesos. El informe también refiere que el país se ha posicionado en el primer lugar mundial en obesidad infantil; son 4.5 millones de niños de entre cinco y once años los que están excedidos de peso. El exceso de grasa en el organismo puede ocasionar hígado graso, que puede derivar a fibrosis, cirrosis y hepatocarcinoma. Se considera que las cirrosis criptogénicas en su mayoría se deben a hígado graso. Aunque se le ha dado mucha más difusión a las enfermedades cardiovasculares y a la diabetes en la epidemia de obesidad que tiene nuestro país, que al hígado graso y la progresión a enfermedades hepáticas crónicas, se considera que en un futuro cercano se incrementarán alarmantemente los pacientes con daño hepático. El hígado graso se caracteriza por la acumulación de ácidos grasos y triglicéridos (lípidos) en 5% o más de los hepatocitos del hígado. El hepatocito no es una célula que esté diseñada para acumular lípidos, por lo que ésta produce estrés oxidante y daño al hepatocito. Se considera que el hepatocito en estas condiciones no es capaz de dar una respuesta

de reparación adecuada cuando es agredido, sea por alcohol, por alguno de los virus hepatotróficos, medicamentos, etc por lo cual se encuentra más susceptible a un mayor daño. Por ello hemos realizado algunos trabajos en los cuales hemos determinado como la agresión con alcohol en hepatocitos con sobrecarga de lípidos provoca un mayor daño (tesis maestría Ileana Hernández Reséndiz, de la cual se ha enviado a evaluar el trabajo titulado *Steatosis increases ethanol biotransformation oxidative damage*). También hemos encontrado incremento en el estrés del retículo endoplásmico en cultivo primario de hepatocitos de ratón alimentados con una dieta hipercolesterolémica y tratados con alcohol o acetaldehído (tesis de maestría de Anayelly López Islas). Actualmente la tesis de doctorado de Mayra Domínguez Pérez tiene como objetivo determinar el mecanismo de generación del estrés oxidante debido a la sobrecarga de lípidos en animales alimentados con dieta hipercolesterolémica, donde ha encontrado que la mitocondria juega un rol importante en este proceso. Los estudiantes de licenciatura José Ignacio Rodríguez Ochoa y Rosario Carolina Torres Colín están trabajando como parte de su programa de investigación también en este tema.

El M en C Alberto López Reyes realizó su doctorado teniendo como objetivo evaluar como la sobrecarga de lípidos altera la respuesta de reparación mediada por HGF, encontrando que la acumulación de colesterol en hepatocitos sobreactiva a la NADPH oxidasa pero abroga la respuesta de protección del HGF.

Se está también estudiando el efecto de una dieta hipercolesterolémica en la progresión del cáncer hepático inducido por un hepatocarcinógeno químico, parte de este proyecto fue el trabajo experimental de maestría de Marcela Domínguez Meraz habiendo encontrado que los tumores se presentan en forma temprana cuando los ratones son alimentados con una dieta alta en colesterol y Gloria Cristina Enriquez Cortina está determinando el mecanismo molecular por el cual se da como su trabajo de tesis doctoral. Benjamín Pérez Aguilar está evaluando como las colinesterasas en cáncer hepático y su posible utilización como marcadores en el diagnóstico de esta patología.

Perspectivas a Futuro

La necesidad de unir a la investigación básica con a práctica clínica ha dado lugar a la investigación traslacional, ya que hay una enorme cantidad de conocimientos biológicos que sin embargo no se han traducido en incremento de nuevos tratamientos para beneficio de los pacientes. El avance de la biología molecular y el desarrollo de la investigación biomédica básica hicieron que la brecha entre los clínicos y los investigadores básicos se ampliara, por lo que establecer un puente que nos una es una prioridad en nuestro grupo. La medicina traslacional es la continuidad de la medicina basada en evidencias pero a la cual se le ha integrado la genómica, la proteómica, los biomarcadores, los blancos terapéuticos que permiten un mayor conocimiento de la fisiopatología de las enfermedades hepáticas.

Consideramos que ninguna tecnología es suficiente para contribuir por sí sola al avance de los grandes retos clínicos, el éxito se logrará cuando se trabaje en conjunto una pregunta con sentido biológico y médico, que únicamente surgirá cuando se haya logrado establecer un puente entre los investigadores básicos y clínicos.

Nuestro compromiso con la Sociedad: Fundación Mexicana para la Salud Hepática

La Fundación Mexicana para la Salud Hepática (FundHepa) es una organización sin fines de lucro creada desde 1998 por Don Antonio Ariza Cañadilla y el Dr. David Kershenobich y un grupo de personas preocupadas del dramático avance de los problemas de salud del hígado y la necesidad de revertirlo. Somos un grupo de amigos comprometidos por lograr una mejor salud hepática en la sociedad mexicana. Las áreas de acción en que se trabaja son:

- FundHepa trasplanta donde se difunde la donación de órganos, se apoya con tratamiento para prevenir el rechazo a niños trasplantados de hígado sin recursos económicos y sin seguridad social.
- FundHepa educa cuyo objetivo es crear conciencia sobre la importancia del hígado y factores de riesgo y enfermedades hepáticas
- FundHepa investiga donde se fomenta la investigación básica, clínica o epidemiológica en el área de la hepatología, por medio de

diferentes estímulos económicos que generosamente diferentes personas e instituciones donan para este fin.

- FundHepa vacuna donde se promueve la cultura de la vacunación contra las hepatitis A y B

Formo parte de FundHepa desde su formación, actualmente soy vicepresidenta del Comité Académico y colaboro realizando el material de difusión, el informativo FundHepa y participo en las evaluaciones de los estímulos, las campañas que hay que realizar, etc.

Recursos humanos formados en el laboratorio:

Nivel licenciatura- 31 Nivel Posgrado- 44



Breves semblanzas de los profesores adscritos al laboratorio y de los investigadores formados en el mismo

Dra. María Concepción Gutiérrez Ruiz

Estudió la licenciatura en Química en la Universidad Iberoamericana. En 1976, aún cuando le faltaba escribir su tesis de licenciatura, ingresó a nuestra Universidad al Departamento de Ciencias de la Salud de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud, con la categoría de profesor Asistente A. En esa época empezaban a organizarse los posgrados de nuestra Unidad, por lo que le tocó formar parte de la primera generación de la maestría en biología experimental y ser la primera egresada de ese posgrado en septiembre de 1980. Posteriormente, estudió el doctorado en Farmacología en el CINVESTAV .



Autora de más de 80 artículos en revistas indizadas de prestigio internacional, cuya contribución principal es la comprensión de los mecanismos por los cuales distintos agentes agresores del hígado, como el alcohol y algunos metales, entre ellos el cadmio, producen daño a nivel celular. Tiene colaboraciones con diferentes laboratorios de investigación del país y del extranjero. Esto le ha permitido pertenecer al Sistema Nacional de Investigadores desde 1988, y actualmente tiene el máximo nivel (SNI-III). Es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias, y de Asociaciones como la Americana para el Estudio de las enfermedades Hepáticas (AASLD), la Nacional de Hepatología, la Nacional de Bioquímica, la Sociedad Mexicana de Toxicología, fungiendo actualmente como presidenta de la misma, entre otras. Fue nombrada Profesor Distinguido por la UAM por el Colegio Académico el 13 de mayo de 2005. Integrante de la Comisión Permanente de Postulación del H. Consejo Universitario de la Universidad Autónoma de Sinaloa encargada de designar las ternas para las Direcciones y la Rectoría desde Mayo 2007 a la fecha. Por parte de Conacyt, le han aprobado diversos proyectos de Investigación. El grupo de investigación ha ganado en 3 ocasiones el Premio a la Investigación que otorga la UAM. Fundadora de la Fundación Mexicana para la Salud Hepática, donde actualmente es la vicepresidenta del Comité Científico y responsable del material de divulgación que edita la Fundación.

Prácticamente desde su ingreso a la Universidad participó en cargos académico administrativos, siendo delegada escolar ante la coordinación de sistemas escolares, Jefa del área de investigación básica, y durante 13 años coordinadora del posgrado en Biología Experimental. Actualmente es Coordinadora Divisional de Posgrado.

Apasionada por la enseñanza desde sus primeros pasos en la Universidad, ha impartido múltiples cursos como Química Orgánica, Toxicología, Método Experimenta, etc. Considera que los alumnos de posgrado deben ser competitivos a nivel internacional, por ello ha propiciado que los alumnos del laboratorio realicen estancias en el extranjero que les permitan crecer no solo académicamente, sino como personas. Al calor de su laboratorio, ha formado a un grupo de profesores y profesionales en el campo de investigación, que aprendieron de ella la importancia de la constancia en el laboratorio y del diseño experimental. Y sobre todo la grata experiencia de trabajar con una profesora sencilla e integra en un laboratorio con un ambiente agradable y humano donde no hay jerarquías, sino un grupo donde cada quien tiene sus responsabilidades.



Dr. Luis Enrique Gómez Quiroz

Estudió la maestría en biología experimental y posteriormente el doctorado en la misma especialidad, siendo el primer egresado de dicho doctorado. Sus estudios de posgrado fueron dirigidos por la Dra. Conchita Gutiérrez y contó con la asesoría de los doctores David Kershenobich, Florencia Vargas Vorackova, Victoria Chagoya y José Carlos Fernández-Checa. En ambos niveles de posgrado fue merecedor a la medalla al mérito universitario. Con solo seis meses como estudiante de maestría recibe su primera oportunidad laboral en la Universidad que hasta la fecha se mantiene como profesor investigador titular C de tiempo completo. Posteriormente a los estudios de doctorado realizó una estancia post-doctoral en el laboratorio de carcinogénesis experimental del National Cancer Institute del NIH, bajo la dirección del Dr. Snorri Thorgeirsson con quien hasta la fecha se colabora en la biología del factor de crecimiento de hepatocitos y su impacto en la regulación del estado redox celular, estudios en los cuales el grupo es líder a nivel internacional. A su regreso al laboratorio en México su principal campo de trabajo continúa siendo el mismo enfocado en estudios preclínicos de la participación del HGF como regulador del estado redox celular y su efecto protector y de reparación, no solo a nivel hepático si no también a nivel pancreático, pulmonar y renal.



Es autor de mas de 60 publicaciones entre artículos internacionales indizados, capítulos en libros y material de divulgación. Pertenece a la Academia Mexicana de Ciencias, al Sistema Nacional de Investigadores (Nivel-II), y a asociaciones científicas como la internacional de cáncer hepático (ILCA), nacional de bioquímica (SMB), entre otras. Además de la medalla al mérito universitario ha recibido otras distinciones, destaca el primer estímulo Antonio Ariza Cañadilla para la investigación en hepatología, y en varias ocasiones el premio al mejor trabajo de investigación tanto en los congresos de hepatología como en gastroenterología. Ha sido director de proyectos de licenciatura, maestría y doctorado y cuenta desde el 2007 con financiamientos de Conacyt.

Dra. Leticia Bucio Ortiz.

Visito por primera vez el laboratorio de Fisiología Celular a finales del año 1987 y tengo la fortuna de conocer a la entonces M. en BE. Ma. Concepción Gutiérrez Ruiz con quien me entreviste en relación a una próxima plaza que se abriría para trabajar en su laboratorio. Su trato amable y comprensible fueron factores importantes en mi deseo de ingresar a trabajar con ella, por ese entonces el grupo de laboratorio estaba integrado por el Dr. David Díaz Pontones y la Dra. Rosario López Vancell que conocería posteriormente ya que estaban de permiso. Mi solicitud para la plaza curricular la ingreso el 21 de enero de 1988 y el dictamen de otorgamiento de una plaza de Asistente “C” la obtengo el 2 de febrero de 1988. Fue una grata sorpresa pues había concursado con otras 2 personas, sin embargo también me encontré que en mi primer día de trabajo la UAM estaba en una huelga que duro más de 30 días. Ingreso a mis labores de docencia e investigación en marzo de 1988, sólo estábamos Conchita (nombre con el cual la mayoría de profesores y los alumnos llaman cariñosamente a la Dra. Gutiérrez) y una alumna de la licenciatura de QFB Elizabeth que obtiene su grado al poco tiempo.



Mi vida académica en ese entonces continúa, aprendiendo técnicas, muchas nuevas para mí y dedicarme a la docencia que siempre me ha gustado. La línea de investigación que se realizaba en el laboratorio en ese entonces era: “Efecto del etanol y productos de su metabolismo, en una línea celular de origen hepático fetal humano (WRL 68)”. De 1988 a 1991. En 1992 le siguió la Línea: “Alteraciones producidas en células de origen hepático por exposición a diferentes agentes xenobióticos” derivándose otras hasta el momento en este tema.

Junto con Conchita seguíamos trabajando durante ese 1988, en la parte de investigación y presentaríamos resultados en el Congreso de Ciencias Fisiológicas en Agosto, en Querétaro. En ese tiempo para realizar un poster se hacía en cuadros de una cartulina dura, donde en cada uno se pegaba la introducción realizada a computadora, el título era en letras grandes que eran cortadas por un dibujante, las fotos se tomaban con cámara con un rollo que había que revelar, imprimir (trabajo que realizaba un fotógrafo profesional) y pegar en los cuadros de cartulina, un trabajo

de días, sin contar todo lo invertido en la investigación. Ahora los posters los hacemos hasta en una tarde y quedan de lujo.

A finales de 1988 obtuve la plaza definitiva con la categoría Asistente “B”, y en 1995 la promoción a profesor titular “C”, T.C. Actualmente soy miembro del Sistema Nacional de Investigadores nivel I y coordino la licenciatura en Biología Experimental.

En todos estos años he tenido la oportunidad de colaborar con un grupo de trabajo integrado por Profesores y alumnos que han realizado su PDI, obtenido el grado de licenciatura, maestría y doctorado, algunos de ellos han llegado a ser profesores y compañeros de la UAM.

Dra. Verónica Souza Arroyo

La Dra. Verónica Souza Arroyo es egresada de la licenciatura en Biología Experimental de la UAM-I y realizó estudios de maestría en Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la UNAM y de doctorado en Ciencias Biológicas de la UAM. Ingreso al Laboratorio de Fisiología Celular del Departamento Ciencias de la Salud de la DCBS desde sus estudios de licenciatura y formó parte del grupo de investigación apoyando los proyectos relacionados con alteraciones bioquímicas y moleculares que el cadmio induce en diversos tipos celulares de origen hepático y su relación con el estrés oxidante. Ha impartido diversas clases a nivel de licenciatura y de posgrado en Biología Experimental. Ha asesorado servicios sociales, proyectos de investigación y se han titulado estudiantes de maestría y doctorado en Biología Experimental. Tiene publicados 30 artículos en revistas con arbitraje, capítulos de libros y diversos Congresos Nacionales e Internacionales. Fue nombrada Candidato por el SNI y luego Investigador Nacional Nivel I. Por parte de Conacyt, le han aprobado diversos proyectos de Investigación. En sus palabras la Dra. Souza expone:



Ingresé al Laboratorio de Fisiología Celular del Departamento Ciencias de la Salud de la DCBS como estudiante del Proyecto de Investigación y de Servicio Social para concluir la Lic. En Biología Experimental bajo la tutoría de la Dra. Concepción Gutiérrez Ruiz. Después ingrese a la Maes-

tría en la Facultad de Medicina de la UNAM en el área de Bioquímica y al Doctorado en Ciencias Biológicas de la UAM bajo la tutoría de la Dra. Concepción Gutiérrez Ruiz.

Durante la maestría el trabajo de tesis fue: “Estudio de algunas alteraciones en células fetales hepáticas humanas (WRL-68) producidas como resultado de exposición al cadmio. Efecto del metal sobre la entrada de calcio a la célula” y del doctorado: “Estudio de la inducción de citocinas como mediadores de daño producido por el cadmio en células HepG2 y su relación con el estrés oxidativo”.

Durante los estudios de maestría, me dieron una plaza de ayudante de investigador en este laboratorio y luego de profesor asociado y al finalizar los estudios de maestría fui contratada de tiempo indeterminado.

Dra. Roxana U. Miranda Labra

La Dra. Roxana Miranda es egresada del doctorado en biotecnología de la Universidad Autónoma Metropolitana Iztapalapa, donde se especializó en regulación de la expresión génica mediado por cambios en el estado redox. Actualmente es profesora investigadora de tiempo completo del departamento de ciencias de la salud y responsable del laboratorio de microbiología de nuestro grupo donde realiza el diseño, construcción y transfección de vectores para la sobreexpresión o silenciamiento de genes de interés en células humanas y de ratón. La llegada de la Dra. Miranda al laboratorio es descrito en sus propias palabras a continuación.



Mi llegada al Laboratorio de Fisiología Celular empezó cuando en el inicio de mi proyecto doctoral hubo la necesidad de que estuviera dentro del comité tutoral, un experto en el tema de Estrés Oxidante. No dudamos en considerar a alguno de los integrantes del grupo de la Dra. Concepción Gutiérrez, quienes eran y siguen siendo reconocidos como líderes en el tema.

Es así que se inició una relación un poco más estrecha con el grupo pero más en particular con el Dr. Luis Enrique Gómez Quiroz, fungiendo como Asesor de mi tesis, de modo que empecé a tener un poco más de vinculación con el resto de los integrantes del laboratorio, sobretodo de

los mismos estudiantes quienes me ayudaron en el desarrollo de algunas técnicas.

Poco antes de concluir mi tesis de Doctorado, hubo la oportunidad de cubrir el periodo sabático de la Dra. Concepción (o Conchita como todos con cariño le decimos), sobretodo para comenzar a implementar y hacer funcionar el área de Biología Molecular e Ingeniería Genética, es decir, era la primera vez que como grupo plantearon la necesidad de implementar estas estrategias dentro de sus proyectos de investigación, y es por ello que por invitación (y también por concurso) pude llegar a colaborar ya de manera profesional al laboratorio.

No fue fácil al principio cambiar radicalmente de área, ya que me especialicé en Biotecnología y durante 7 años de carrera trabajé con hongos productores de metabolitos secundarios, y cambiar a un modelo de estudio diferente, es decir, trabajar con ratones y líneas celulares, ha representado para mí un reto, aunque la ventaja es que la Biología Molecular tiene los mismos principios entre los dos modelos y por tanto también la Ingeniería Genética.

A la fecha suman ya 2 años de colaboración con el grupo, y aunque apenas estoy iniciando, con la ayuda de mis compañeros el Dr. Luis Gómez Quiroz y las Dras. Verónica, Leticia y Conchita, se ha logrado el primer financiamiento importante por medio de Conacyt, lo cual me ha dado mucha satisfacción y la confianza para creer en las cosas y plantearnos objetivos más allá, además de ingresar al SNI.

Es un hecho que no solo llegue a colaborar con los Profesores, sino con personas de alta calidad humana, así también los alumnos, y todos ellos me han hecho sentir en familia desde el primer día de mi llegada.

Profesores que estuvieron en el pasado formando parte del grupo

Dra Elizabeth Hernández Pérez

Mi inicio en la UAM fue realizando mi trabajo experimental de la maestría en el laboratorio de Fisiología Celular de la Dra Conchita, posteriormente la Dra. me invitó a formar parte de su grupo lo cual representó para mí un gran honor, donde tuve la fortuna de aprender y crecer académica y profesionalmente gracias al apoyo y paciencia de mis compañeros y maestros: Conchita, Lety, Vero y Luis. Mi aprendizaje no solo se refiere al campo científico, sino que también tuve la oportunidad de aprender de las cualidades y virtudes de todos ellos como la tenacidad, responsabilidad, el compañerismo. A todos y cada uno de ustedes muchas gracias, de manera particular a la Dra. Conchita.

Dr. José Luis Gómez Olivares

El Laboratorio de Fisiología Celular, a finales de 1988 me abrió las puertas para incorporarme como uno de sus integrantes, en calidad de profesor asociado. Durante mi estancia participé en el análisis de los efectos de la exposición al etanol en células WRL-68 sobre la composición y fluidez membranal. Hoy reconozco, que el tiempo que duró mi estadía fue importante en mi formación académica como profesional de la investigación científica. Se me facilitó el desenvolvimiento en las tareas experimentales, aprendí a ser crítico en la formulación de proyectos de investigación, aprendí a planear objetivos de una pregunta de investigación con base en la disponibilidad de recursos. En la actualidad, sin que haya sido premeditado, el laboratorio del que funjo como responsable continuamos trabajando con la estructura-función de las membranas biológicas. Pero sobre todo, el tema de interés común con mi formación académica es la multifuncionalidad hepática, enfocado a partir de las colinesterasas, que han permitido a mis alumnos de pre- y posgrado, tener cercanía con un grupo de investigación científica de excelencia. Ha sido mi forma de agradecer, todo lo que en su momento, me ofrecieron incondicionalmente.

Dr. David M. Díaz Pontones

*A escaso un año de mi ingreso a la UAM-I, recibí una invitación por parte de la Dra. Graciela Beaty para integrarme a su grupo de investigación. El trabajo realizado en su laboratorio versó sobre encontrar las condiciones óptimas para el cultivo de la línea celular epitelial MDCK. Esto constituyó un reto, dado que los medios de cultivo propuestos en la literatura tenían en sí un efecto en el proliferación y crecimiento de las células, por lo que había que encontrar las condiciones idóneas en que los componentes de este medio interfirieran lo mínimo posible con las futuras variables experimentales para lo que se requería tal cultivo. El interés de las Dra. Graciela Beaty y la Dra. Concepción Gutiérrez, era el que las apoyara con la implementación de técnicas de marcadores celulares mediante microscopía de fluorescencia y que aportaran una evidencia morfofisiológica del estado en que se encontraba el cultivo. Mi estancia en su laboratorio fue por un periodo breve, en el cual se logró la publicación de un artículo en *Biology of Cell* en el año de 1988 y la presentación de los resultados de la investigación en Congresos Nacionales de las Sociedad Mexicanas de Fisiología y en la Sociedad Mexicana de Bioquímica. Mi paso por ese laboratorio fue de gran experiencia tanto en el ámbito de investigación, docencia y la parte administrativa, que me permitió conocer la universidad y posteriormente genera mi propia línea de investigación.*

Los estudiantes

Como se observa, la columna vertebral del laboratorio y de los hallazgos que hemos tenido a lo largo de estos años son gracias a los alumnos de todos los niveles, desde licenciatura hasta doctorado que trabajan y estudian con todo entusiasmo, son ellos el motor del grupo de investigación. Por ello se les invitó a que compartieran un pensamiento para este cuadernillo.

Elizabeth Reyes Zarate

Mi llegada a laboratorio fue bajo circunstancias muy particulares. Pero el tiempo de mi estancia ha sido y es muy valioso para mi en términos profesionales y personales. He aprendido muchísimo en este laboratorio gracias a la generosidad, tiempo, espacio y paciencia de ustedes profesores. De mis compañeros y amigos tengo su confianza y cariño. Por todo lo anterior estoy muy agradecida del grupo.

Cristina Enriquez Cortina

Este laboratorio y todos sus integrantes, los que permanecen y los que han divergido en sus caminos, fueron y son la piedra angular en la creación y desarrollo de mi pensamiento y proceder científico desde sus inicios. Ser parte de este grupo, le dio vida y sentido a varias de las preguntas que me interesaba contestar, así como la satisfacción de pertenecer a un grupo sólido y fraterno.

Según Erich Fromm, formar parte de una unidad es una de las necesidades más profundas del hombre y estoy convencida de que soy parte de este rompecabezas que está comprometido con la generación y difusión del conocimiento.

Arturo Simoni

Formar parte de este laboratorio, ha sido una gran experiencia, tanto en lo personal como en lo académico, ya que todas las personas que conforman este gran equipo de trabajo han contribuido a mi desarrollo integral. Y todavía falta mucho para que esto llegue a su final!!!!.

Elsy Soraya Salas

Trabajar en el laboratorio de fisiología celular me ha enriquecido tanto a nivel académico como personal. En este lugar he compartido risas, alegrías, preocupación, apoyo, compañerismo, estrés, diferencias, en fin muchas experiencias con todos los miembros que conforman este equipo de trabajo que al final es lo que hace más rico y completo el aprendizaje diario.

Mayra Domínguez Pérez

Para alcanzar el éxito, es clave sentir que te cobijan y te hacen miembro de un grupo de trabajo y eso he sentido desde el primer momento que pise el Lab. de Fisiología Celular en donde me han enseñado que el compromiso, el compañerismo, la lealtad son claves para conseguir el éxito. Agradezco infinitamente que me haya abierto las puertas para pertenecer a un grupo tan selecto en donde mas que profesores, compañeros y amigos son para mi una familia.

Alberto López Reyes

Desde sus inicios, la pasión, el compromiso, la responsabilidad y los valores han sido el sello característico en la forma de desarrollar investigación científica por parte de los investigadores que han conformado el Laboratorio de Fisiología Celular (LFC). He tenido la oportunidad de ser cobijado y guiado académicamente por los investigadores del LFC así como de un grupo de

compañeros de posgrado de los cuales he aprendido mucho y me han enseñado el significado del trabajo en equipo. El binomio que han conformado los investigadores líderes del LFC sumado a los alumnos en formación ha trascendido fronteras y hoy en día posicionan al grupo de trabajo como insignia del estudio de enfermedades hepáticas a nivel mundial. Mil gracias de todo corazón al LFC y a la UAM-I y aun hay más!

Atzin Balderas Morales

¿Qué puedo decir del laboratorio de fisiología celular de la UAMI?

Estoy agradecida de estar aquí, es un lugar en el cual mis compañeros y maestros en sus diferentes proyectos realizan investigación de alto nivel y comparten sus conocimientos. Mi vida ha cambiado puesto que pertenecer a este laboratorio es un reto de superación día a día.

Diana Patricia Rosales Cruz

Profesionalmente, era una meta muy alta el pertenecer a su grupo de trabajo, por que es bien sabido que es uno de los mejores no sólo en nuestra Universidad, sino, a nivel nacional e internacional y eso se debe a todo el esfuerzo del equipo de trabajo y al excelente liderazgo de cada profesor. Y ahora, desde que me aceptaron en su equipo he aprendido a trabajar más y mejor, pero sobretodo he crecido personalmente, se han convertido en mi otra familia y no sólo porque nos vemos todo el día, todos los días, si no por que funcionamos como una, estamos todos para todos en las buenas y en las malas, en el trabajo y en la vida y eso no tengo cómo agradecerlo. Gracias por todo el apoyo, espero corresponder de la misma forma.

Natalia Nuño Lambarri

Después de 9 años experimentando una manera de vida en el laboratorio de Fisiología celular, he aprendido a engrandecer tanto el conocimiento científico, como el humano adquiriendo paciencia, perseverancia y disciplina. Agradezco a mis mentores el esfuerzo, optimismo y apoyo que me han brindado, incluso dándome la oportunidad de salir al mundo y experimentar diversas formas de vida y pensamiento, aumentando mi capacidad de formación y desarrollo.

Denise Clavijo Cornejo

Pertenecer al laboratorio de Fisiología Celular me ha dado la oportunidad de desempeñarme como científico, de poder interactuar, conocer y aprender de personas profesionales como los doctores y compañeros de quienes además aprendí el valor de la vida motivada por la amistad.

José Ignacio Rodríguez Ochoa

Me ha gustado trabajar mucho en este laboratorio ya que me ha servido mucho para mi formación profesional, además de que me ha acercado a conocer como se vive el trabajo de científico y lo duro que es. Me siento feliz de trabajar con mis compañeros ya que me han ayudado mucho, me han enseñado mucho y he hecho buenas amistades con ellos, aunque ciertas veces me regañan pero eso también me ha ayudado a aprender. En general, agradezco a todas las personas que trabajan en el laboratorio de Fisiología Celular por las enseñanzas que me han dejado.

Carolina Torres

En tan poco tiempo he aprendido mucho como bióloga experimental y cada día me apasiona más mi carrera. Agradezco a todos los Doctores y compañeros del laboratorio que siempre están dispuestos a enseñarme. Me siento orgullosa de formar parte del laboratorio de fisiología celular de la UAM-I.

Mayrel Palestino Domínguez

Formar parte de este grupo de trabajo me ha hecho crecer como persona y principalmente como investigadora, los profesores nos preparan con excelencia y con un alto nivel, que nos pone a altura internacional y nos permite competir con alumnos de países que son potencia mundial. Me siento muy orgullosa de pertenecer a este grupo de investigación.

Monserrat Gerardo Ramírez

Ser parte del laboratorio de fisiología celular me ha traído suficientes satisfacciones, he crecido académicamente gracias a las enseñanzas brindadas por los doctores y los compañeros junto con las disciplinas que se sigue en el laboratorio. Todo esto se debe a que el laboratorio cuenta con los recursos humanos y técnicos necesarios para que los alumnos se desempeñen con éxito.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

Rector General

Dr. Salvador Vega y León

Secretario General

Mtro. Norberto Manjarrez Álvarez

UNIDAD IZTAPALAPA

Rector de Unidad

Dr. José Octavio Nateras Domínguez

Secretario de Unidad

Dr. Miguel Ángel Gómez Fonseca

Director de la División de Ciencias Básicas e Ingeniería

Dr. José Gilberto Córdoba Herrera

Directora de la División de Ciencias Biológicas y de la Salud

Dra. Edith Ponce Alquicira

Directora de la División de Ciencias Sociales y Humanidades

Dra. Juana Juárez Romero

Coordinadora de Extensión Universitaria

Dra. Milagros Huerta Coria

