



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA**

No. de Registro

AÑO	CONSECUTIVO

**FORMATO PARA LA PRESENTACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN ANTE EL
CONSEJO DIVISIONAL DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA (CNI) UAM-C**

1. Título del proyecto: **_ Desarrollo y evaluación de métodos innovadores de detección y tratamiento en modelos de isquemia para su aplicación en medicina traslacional._**

a) Nuevo X

b) Continuación (proporcionar antecedentes): _____

2. Línea de investigación: **LGAC: Ingeniería celular, tisular y biorreactores**

3. a) Responsable del proyecto y adscripción: **_ Dra. Nohra Elsy Beltrán Vargas**

Departamento de Procesos y Tecnología. UAM – Cuajimalpa _____

b) Participantes y adscripción: **_ Dr. Alvaro Lara R.** División CNI, Departamento de Procesos y Tecnología, UAM-C; **Dr. Juan Carlos Sigala A,** División CNI, Departamento de Procesos y Tecnología, UAM-C; **Dr. José Campos Terán.** División CNI, Departamento de Procesos y Tecnología, UAM-C; **Dra. Izlia J. Arroyo Maya,** Departamento de Procesos y Tecnología, UAM-C; **Dr. Mario García Lorenzana,** División CBS, Departamento de Biología de la Reproducción, Área de Neurociencias; **Dr. Emilio Sacristán Rock,** División CBI, Departamento de Ingeniería Eléctrica, UAM-Iztapalapa; **Dra. Concepción Sánchez,** Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG); **Dra. Sara Huerta,** Hospital Infantil de México Federico Gómez; **M.C. Raul Martínez,** Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez (INCICH), **M.C. Brayans Becerra,** Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, **Dra. María Cristina Velasquillo,** Instituto Nacional de Rehabilitación Luis Ibarra (INR). __

4. Orientación (se puede seleccionar más de una opción):

Investigación básica (X), Investigación aplicada (X), Desarrollo o adaptación (),

Transferencia de tecnología (X), Desarrollo de tecnología (X), Otros ().

Especificar: _____

5. Fecha de inicio y duración: **_ Noviembre 2021, 4 años _____**



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA**

6. Propuesta:

a. Resumen

Las enfermedades isquémicas como el infarto agudo al miocardio o la isquemia gastrointestinal son generadas por la oclusión de una o más arterias que irrigan al órgano en cuestión. Esto genera una disminución en el suministro de nutrientes y oxígeno a los tejidos lo cual puede desencadenar muerte celular y disfunción orgánica, lo cual puede llevar a la muerte del paciente. Los métodos de diagnóstico y monitoreo de dichas patologías son limitados, pues generalmente se diagnostican de manera tardía cuando las enfermedades se complican, por lo cual es necesario desarrollar nuevas y mejores herramientas de monitoreo y tratamiento. La espectroscopía de impedancia ha demostrado ser sensible para detectar cambios celulares relacionados a procesos de isquemia y la ingeniería de tejidos se ha propuesto como opción terapéutica para promover la regeneración, reparación o sustitución del tejido dañado utilizando cultivos celulares en andamios tridimensionales. Este proyecto, continuación de proyectos que se han estado trabajando en los últimos 10 años, propone una metodología para evaluar opciones terapéuticas basadas en antioxidantes como la melatonina, con análisis de biomarcadores de proceso inflamatorio y muerte celular, así como la evaluación de constructos generados mediante ingeniería de tejidos para reparar tejido infartado como opción terapéutica a la cardiopatía isquémica, los cuales puedan ser validados en modelos animales para su posible aplicación terapéutica. Es un proyecto inter y multidisciplinario en colaboración con 3 institutos nacionales de salud de la Ciudad de México.

b. Antecedentes

La falla cardíaca afecta a más de 38 millones de personas mundialmente y el riesgo de padecer esta enfermedad aumenta con la edad (1). El INEGI reportó que, de las 703,047 defunciones ocurridas en México hasta noviembre del 2017, la principal causa de fallecimientos en el país fue por enfermedades cardíacas con 141,619 muertes (20.1%), de las cuales el 72% se deben a enfermedades isquémicas, principalmente el infarto agudo al miocardio (IAM). El aumento de pacientes con IAM, genera la necesidad de desarrollar nuevas estrategias terapéuticas a este problema de salud.

El IAM se manifiesta como una anomalía de la estructura y/o función cardíaca que impide que el corazón mantenga un flujo sanguíneo adecuado a los tejidos periféricos, o que aumente la presión de llenado. El resultado final es la necrosis, detectable por la elevación de los biomarcadores cardíacos en la sangre periférica (2). Las principales consecuencias de la necrosis de las células cardíacas son la abrupta reducción del gasto cardíaco, así como el desarrollo de arritmias graves debido a la pérdida de masa muscular contráctil funcional y el desequilibrio electrolítico generado durante la lisis celular. La reperfusión temprana no sólo reduce el tamaño del infarto, sino que previene la dilatación ventricular; mientras que la



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA

reperusión tardía, aunque no puede salvar el miocardio dañado, influye positivamente en el remodelado ventricular (3). A pesar de la reperusión oportuna, la morbilidad y la mortalidad siguen siendo significativas después del infarto con un 22% de reingreso por insuficiencia cardíaca y 7% de muerte (4). La reperusión puede provocar una disfunción de los cardiomiocitos y empeorar el daño tisular.

Por otra parte, se ha reportado que la lesión por isquemia/reperusión (I/R) gastrointestinal afecta de manera importante a los pacientes en estado crítico en las áreas de traumatología, trasplantes y cirugías cardíacas. Este tipo de lesión está asociada con altas tasas de mortalidad que van del 60 al 90%, las cuales se han mantenido en últimos 70 años. La alta mortalidad se debe, entre otras cosas, a la falta de herramientas diagnósticas predictivas que permitan la detección temprana de pacientes con alto riesgo de isquemia gastrointestinal (5), ya que este padecimiento juega un papel importante en la patogénesis de síndrome de disfunción orgánica múltiple (6). En pacientes en estado crítico, se ha demostrado que los marcadores de isquemia esplácica como el lactato sérico y recuento de glóbulos blancos carecen de sensibilidad y especificidad, mientras que pruebas de diagnóstico radiológico exponen a los pacientes al riesgo de nefropatía (5, 7), por lo que es necesario evaluar nuevos marcadores tempranos de isquemia.

Diversos factores están relacionados con la patogénesis del daño inducido por isquemia/reperusión (I/R), los cuales incluyen disfunción en el metabolismo energético, estrés oxidativo y nitrosativo, disfunción de enzimas antioxidantes, sobrecarga de calcio, apoptosis, producción de mediadores inflamatorios (citocinas, prostaglandinas, especies reactivas de oxígeno y nitrógeno) (3, 4, 8). La óxido nítrico sintasa inducible (iNOS) es una enzima relacionada al proceso inflamatorio y la sobreproducción de óxido nítrico (NO), se ha evidenciado su sobreexpresión en el daño tisular en condiciones de reperusión (9). Mientras que la ciclooxigenas-2 (COX-2) es una enzima que ha sido señalada como un marcador de proceso inflamatorio, debido a que su inducción es regulada por agentes inflamatorios como son endotoxinas y citocinas, además se identificado su incremento en condiciones de I/R gastrointestinal (10, 11).

Debido a las dificultades para diagnosticar de manera temprana la isquemia gastrointestinal o cardíaca, se ha propuesto el uso de la espectroscopía de impedancia eléctrica, la cual puede evidenciar alteraciones morfológicas tisulares en condiciones de I/R en diferentes órganos y procesos neoplásicos (12-14), además ha demostrado tener la sensibilidad para detectar cambios celulares relacionados con los procesos de proliferación, reepitelización, regeneración y cicatrización tanto en modelos *in vitro* como *in vivo* (15, 16).

La melatonina (N-acetil 5-metoxitriptamina) es una hormona reguladora secretada por la glándula pineal que tiene diversas funciones fisiológicas como la regulación del ciclo circadiano y endocrino, antiinflamatorio, analgésico, ansiolítico y antioxidante (17). En el tracto gastrointestinal, la melatonina es producida en las células enterocromáfines y es independiente del ciclo circadiano (18), regula el transporte de iones y agua, proliferación epitelial, secreción de ácido y motilidad (19). Se ha demostrado que tiene efectos gastroprotectores después de inducir lesiones agudas en la mucosa gástrica por I/R, debido a sus propiedades antioxidantes, reduce el estrés oxidativo, incrementa la activación de



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA

enzimas antioxidantes y la producción de prostaglandinas, además de disminuir en la infiltración de neutrófilos y la apoptosis de células de la mucosa gástrica (20, 21). Sin embargo, a la fecha no se ha estudiado el efecto del tratamiento de melatonina sobre las propiedades eléctricas de la mucosa gástrica después de inducir lesiones por I/R.

La validación pre-clínica (en modelos animales) tiene como objeto de estudio el mecanismo de acción del tratamiento, así como su eficacia. Su objetivo es mejorar la comprensión sobre los procesos fisiológicos asociados al tratamiento de alguna patología, para reducir y anticipar en lo posible el riesgo existente para humanos antes de comenzar los ensayos clínicos.

El grupo de investigación ha diseñado andamios para el crecimiento de células cardiacas, diseñó y fabricó un biorreactor para el cultivo de cardiomiocitos con estimulación mecánica y eléctrica, y cuenta con un sistema de monitoreo de daño tisular por espectroscopía de impedancia, los cuales serán utilizados en modelos pre-clínicos de isquemia cardiaca y gástrica para evaluar opciones terapéuticas mediante ingeniería de tejidos y tratamiento con melatonina.

El tejido cardiaco generado artificialmente con la propuesta de metodología que estamos trabajando tendría la capacidad de sustituir el tejido dañado para ayudar a revertir la insuficiencia cardiaca con mayor biocompatibilidad que el trasplante de órgano.

c. Objetivos:

General

Generar y evaluar en modelos pre-clínicos métodos de monitoreo y tratamiento de isquemia para su posible aplicación en medicina traslacional.

Específicos

- Diseñar y construir andamios novedosos funcionalizados con nanopartículas para su aplicación en ingeniería de tejidos.
- Diseñar e implementar nuevos sistemas de estimulación electromecánica para generación de tejido cardiaco.
- Generar constructos de tejido cardiaco en andamios novedosos funcionalizados con nanopartículas en el biorreactor electromecánico y caracterizarlos.
- Estandarizar un modelo de infarto agudo al miocardio en ratas con su caracterización.
- Implantar el tejido cardiaco generado en el biorreactor en animales con IAM y evaluar el desempeño del constructo.
- Estandarizar un modelo de isquemia/reperfusión gástrica en ratas, evaluar marcadores de proceso inflamatorio y muerte celular y relacionarlos con cambios en la impedancia.
- Evaluar el tratamiento con melatonina en los modelos de isquemia/reperfusión a diferentes tiempos y relacionarlo con las mediciones de impedancia.



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA**

- Direferenciar células mesenquimales a cardiomiocitos para su posible aplicación en la generación de tejido cardiaco en los biorreactores.

d. Descripción, incluyendo hipótesis y metodología (máximo 2 cuartillas).

Hipótesis:

- Los andamios de alginato-quitosano funcionalizados con nanopartículas de oro permitirán una mayor proliferación y viabilidad de cardiomiocitos en comparación con los andamios sin funcionalizar.
- El biorreactor electromecánico propuesto permitirá generar constructos de tejido cardiaco con mayor cantidad de cardiomiocitos, contractilidad y mayor rigidez que los constructos generados en cultivos estáticos sin electroestimulación.
- El tratamiento con melatonina en modelos de isquemia puede revertir el daño y evitar la muerte celular.
- Los tejidos formados a partir de células mesenquimales serán funcionales para el tratamiento de isquemia cardiaca.

La fase experimental se divide en varias fases:

Isquemia cardiaca:

Primera fase:

Se fabricarán nuevos andamios de alginato-quitosano mediante liofilización y se elaborarán nanopartículas de oro con y sin recubrimiento de alginato para funcionalizar los andamios. Se probarán varios agentes entrecruzantes para potenciar la interacción entre los biomateriales. Se realizarán cultivos celulares de cardiomiocitos sobre los andamios y se realizará la caracterización histológica e inmunohistoquímica de los constructos generados en cultivos estáticos para encontrar el mejor constructo para implantar en el modelo animal.

Segunda fase:

Diseñar e implementar nuevos sistemas de estimulación eléctrica y mecánica en colaboración con los ingenieros del INCiCh, realizar su caracterización y pruebas de funcionamiento con diferentes estímulos.

Tercera fase:

Se generará el modelo de aislamiento de corazones de ratas neonatales y se realizará el cultivo de cardiomiocitos a 37 °C con una tensión de CO₂ del 5% en humedad regulada en el laboratorio de Investigación en Biología del Desarrollo y TE del HIMFG, bajo la supervisión de la Dra. Concepción Sánchez. Se caracterizarán los constructos generados en condiciones estáticas y en el biorreactor con diferentes estímulos. Se tendrán los siguientes cultivos: andamios sin nanopartículas estáticos, en biorreactor en perfusión, en biorreactor con estimulación eléctrica, en biorreactor con estimulación mecánica, en biorreactor con estimulación electromecánica. También se estandarizará el aislamiento de células mesenquimales para diferenciarlas a cardiomiocitos y se probará su crecimiento en el biorreactor.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA

Cuarta fase:

Se generará el protocolo experimental para inducir el IAM, para aplicar el tratamiento del parche cardíaco generado en el biorreactor, de acuerdo a los resultados de las fases 1, 2 y 3. Se estandarizará y evaluará el modelo de IAM histológica e inmunohistoquímicamente. Esto será realizado en colaboración con el INR y posteriormente en la UAM-Iztapalapa.

Quinta fase:

Se realizará la evaluación histológica, inmunohistoquímica y molecular del tejido generado después de 1 mes de implante del tejido artificial. El material será procesado en la Unidad de Investigación en Enfermedades Hematológicas bajo la dirección de la Dra. Sara Huerta, en donde se cuenta con un sistema automatizado para el procesamiento de tejidos. Se aplicarán las tinciones Hemtoxilina-Eosina, dicrómica de Mason y Rojo Sirio para la identificación de fibras de colágeno. El análisis de las imágenes será realizado en el sistema de escaneo digital Aperio y se realizará un análisis de patología digital para diferentes marcadores de proliferación celular, apoptosis, entre otros.

Isquemia gástrica:

Primera fase:

Estandarizar el modelo de I/R de la mucosa gástrica en ratas para la obtención de biopsias y espectros de impedancia, con tiempo de isquemia de 90 min y reperfusión por 24 hrs. Los experimentos serán realizados en el quirófano experimental del Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M) de la UAM-Iztapalapa. Se tendrá un grupo control, un grupo con I/R sin tratamiento y un grupo de animales con I/R y tratamiento con melatonina.

Segunda fase:

Análisis histológico en el Laboratorio del Dr. Mario García en la UAM-Iztapalapa, e inmunohistoquímico mediante patología digital en el HIMFG en la Unidad de Investigación en Enfermedades Hematológicas bajo la dirección de la Dra. Sara Huerta, en donde se cuenta con un sistema automatizado para el procesamiento de tejidos. Se aplicarán diferentes tinciones. El análisis de las imágenes será realizado en el sistema de escaneo digital Aperio y se realizará un análisis de patología digital para diferentes marcadores de inflamación, proliferación celular, apoptosis, entre otros.

Tercera fase:

Se realizará el análisis estadístico de los resultados obtenidos mediante las diferentes técnicas para relacionar los diferentes biomarcadores utilizados con las mediciones de impedancia obtenidas.

e. Formación de recursos humanos.

6 proyectos terminales a nivel licenciatura (ingeniería biológica y/o biología molecular).

6 servicios sociales (ingeniería biológica y/o biología molecular).

2 tesis de maestría



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA

1 tesis de doctorado.

f. Impacto esperado del proyecto.

Con este proyecto se podrá validar una opción terapéutica para el tratamiento de IAM mediante la generación de parches cardiacos novedosos, generados a partir de nueva tecnología desarrollada en la UAM; y se evaluará una opción terapéutica para la isquemia gástrica. Los dos son problemas de salud con alta incidencia en México y el mundo, los cuales pueden llevar a la muerte. Se utilizarán diferentes técnicas de análisis para evaluar los resultados obtenidos. Se trabajará en conjunto con varios integrantes del departamento de Procesos y Tecnología, de colegas de la UAM-Iztapalapa, así como con doctoras e ingenieros de 3 centros nacionales de salud (HIMFG, INCICH, INR).

Se espera validar en modelos animales tecnología desarrollada en México para diagnóstico y tratamiento de enfermedades isquémicas.

Se espera que, con los resultados de este proyecto, se puedan publicar 3 artículos originales en revistas de prestigio internacional 2 artículos de divulgación y presentar los resultados en 4 congresos, lo cual contribuirá a la difusión del conocimiento y mostrará la utilidad de la tecnología generada en México.

7. Recursos necesarios para el proyecto:

a. Financiamiento e infraestructura física y humana actual en el proyecto.

Se cuenta con el apoyo y colaboración del Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental del HIMFG para la generación de los cultivos celulares ya que en la UAM no contamos con espacio para el área de Ingeniería de Tejidos. El laboratorio del HIMFG tiene un espacio acondicionado para uso exclusivo de cultivo celular, una campana de bioseguridad clase II tipo A2, una incubadora de CO₂, un tanque para CO₂, un microscopio invertido, 2 cámaras de Neubauer para conteo celular, un contenedor de nitrógeno líquido, un ultracongelador, un refrigerador exclusivo para reactivos utilizados en cultivo celular, una autoclave y una centrífuga.

Además, se cuenta con la infraestructura del laboratorio de superficies de la DCNI para la realización de los andamios y las nanopartículas.

En la UAM-I se trabajará en el CI3M en el quirófano experimental el cual cuenta con máquina de anestesia, mesa y lámpara quirúrgica, equipo de espectroscopía de impedancia, gasómetro, balanza analítica, entre otros.

El análisis de muestras se realizará en los laboratorios de Neurobiología Tisular, de la UAM-I, con el apoyo del Dr. Mario García, el cual cuenta con micrótopo, procesador de tejidos, microscopio digital, refrigerador, balanzas, entre otros; y en la Unidad de Investigación en Enfermedades Hematológicas bajo la dirección de la Dra. Sara Huerta, en donde se



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA

cuenta con un sistema automatizado para el procesamiento de tejidos y un sistema de escaneo digital Aperio con el cual se realizará el análisis de patología digital para los diferentes marcadores analizados.

Los nuevos prototipos de estimuladores eléctricos y mecánicos para uso en el biorreactor, serán implementados en el laboratorio de bioinstrumentación del INCICH con apoyo de los ingenieros Raul Martínez y Brayans Becerra.

Actualmente se cuenta con un apoyo de SECTEI de la Ciudad de México para la realización de pruebas de validación pre-clínica del biorreactor electromecánico por 1 millón de pesos y se solicitó financiamiento en el HIMFG para el desarrollo de los cultivos celulares y análisis de muestras por \$300,000 en la Convocatoria Fondos Federales 2022 que fue aprobada para ejercerse entre 2022 y 2023.

Materiales y consumibles

Ya se cuenta con los consumibles para cultivo celular: cajas petri, micropipetas, filtros, medios de cultivo, anticuerpos para realización de inmunohistoquímica y análisis moleculares, biomateriales para la generación de andamios y nanopartículas. Prototipo de minibiorreactor de perfusión para tejido cardíaco.

Se tiene el material para realizar las cirugías en el INR y se terminarán de comprar los anticuerpos y consumibles en Enero de 2022.

b. Presupuesto calendarizado.

2021. Compra de consumibles faltantes para realización de cultivos y material electrónico para implementar los nuevos estimuladores eléctricos y mecánicos (\$50,000)

2022. Compra de material para cirugías del modelo de isquemia/ reperusión y del modelo de IAM. (\$200,000)

2023. Costo de publicación y asistencia a congresos (\$80,000). Material para análisis histológico e inmunohistoquímico (\$100,000).

2024. Costo de publicación y asistencia a congresos (\$80,000).

c. Fuentes de financiamiento externas.

Se consiguió un apoyo externo de SECTEI por \$1,000,000 con el que se compraron los consumibles para la generación de andamios, el cultivo celular y los análisis histológicos e IHQ. También se utilizará parte del presupuesto para la implementación de los estimuladores mecánico y eléctrico.

Se sometió el proyecto a la Convocatoria Fondos Federales 2022 del HIMFG y se consiguió un apoyo por \$300,000. El dinero se utilizará para compra de consumibles y los anticuerpos faltantes para realización de inmunohistoquímicas y análisis moleculares y una parte para publicaciones.



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA**

8. Calendario de actividades en períodos trimestrales.

21O y 22I

- Trabajar en la implementación de los andamios y las nanopartículas para la generación de tejido cardiaco.
- Realizar cultivos de cardiomiocitos estáticos y en biorreactor.
- Diseñar e implementar nuevos estimuladores eléctricos.
- Presentación en congreso.

22P y 22O

- Probar los nuevos estimuladores eléctricos.
- Diseñar e implementar nuevos estimuladores mecánicos
- Analizar los constructos generados en cultivos estáticos y en el biorreactor.
- Realizar pruebas de inmunocitoquímica.
- Presentaciones en congreso.
- Publicación internacional.

23I y 23P

- Estandarizar el modelo de I/R gástrica para la obtención de biosias y espectros de impedancia.
- Realizar pruebas de caracterización molecular de los cultivos celulares.

23O y 24I

- Estandarizar modelo de IAM en ratas y caracterizarlo.
- Realizar implantes de parches cardiacos en animales con IAM.
- Analizar las muestras de mucosa gástrica obtenidas en el modelo animal.
- Presentaciones en congreso.
- Publicación internacional.

24P y 24O

- Análisis mediante patología digital de los modelos de estudio
- Análisis moleculares de los modelos de estudio.

25I y 25P

- Realización de informe final del proyecto.
- Presentación en congreso.
- Publicación de artículo.

9. Información para el seguimiento del proyecto:

- a. Calendarización de productos esperados a lo largo del proyecto.

1er año:



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA**

- 1 proyecto final de licenciatura
- 1 servicio social
- 1 presentación en congreso

2do año:

- 2 proyecto final de licenciatura
- 1 servicio social
- 1 presentación en congreso
- 1 tesis de maestría
- 1 publicación internacional

3er año:

- 2 proyecto final de licenciatura
- 1 publicación internacional
- 2 servicio social
- 1 presentación en congreso

4o año:

- 1 proyecto final de licenciatura
- 2 servicio social
- 1 tesis de doctorado
- 1 tesis de maestría
- 1 presentación en congreso
- 1 publicación internacional

b. Resultados esperados.

Con este proyecto se podrá obtener la validación pre-clínica de tejido cardiaco funcional generado en el biorreactor electromecánico propuesto sobre andamios novedosos diseñados en la UAM, lo cual no se ha realizado previamente en México, para su posible aplicación terapéutica.

Se validará una opción terapéutica para el tratamiento de la isquemia gastrointestinal mediante el uso de melatonina, lo cual podría ser utilizado en pacientes en estado crítico para evitar o reducir complicaciones de estos pacientes.

Este proyecto contribuirá al fortalecimiento del CA de Biotecnología Celular y Tisular, al trabajo inter y multidisciplinario de profesores del DPT, de la UAM-I, del HIMFG, del INCICH y del INR y en la formación de recursos humanos a nivel licenciatura (6) y posgrado (3) .

Los resultados de este proyecto permitirán la presentación de trabajos en congresos especializados (4) y la realización de artículos de investigación los cuales serán publicados en revistas internacionales indexadas (3).



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA**

Referencias

1. Nguyen AH, Marsh P, Schmiess-Heine L, Burke PJ, Lee A, Lee J, et al. Cardiac tissue engineering: state-of-the-art methods and outlook. *Journal of Biological Engineering*. 2019;13(1):57.
2. Gabriel-Costa D. The pathophysiology of myocardial infarction-induced heart failure. *Pathophysiology*. 2018;25(4):277-84.
3. Gerbaud E, Elbaz M, Lattuca B. New insights into cardiogenic shock and coronary revascularization after acute myocardial infarction. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(4):276-84.
4. Neri M, Riezzo I, Pascale N, Pomara C, Turillazzi E. Ischemia/Reperfusion Injury following Acute Myocardial Infarction: A Critical Issue for Clinicians and Forensic Pathologists. *Mediators Inflamm*. 2017;2017:7018393.
5. Khadaroo RG, Churchill TA, Tso V, Madsen KL, Lukowski C, Salim SY. Metabolomic profiling to characterize acute intestinal ischemia/reperfusion injury. *PLoS One*. 2017;12(6):e0179326.
6. Asrani VM, Brown A, Bissett I, Windsor JA. Impact of Intravenous Fluids and Enteral Nutrition on the Severity of Gastrointestinal Dysfunction: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2020;6(1):5-24.
7. Salim SY, Young PY, Churchill TA, Khadaroo RG. Urine intestinal fatty acid-binding protein predicts acute mesenteric ischemia in patients. *J Surg Res*. 2017;209:258-65.
8. Meng X, Wei M, Wang D, Qu X, Zhang K, Zhang N, et al. The protective effect of hesperidin against renal ischemia-reperfusion injury involves the TLR-4/NF- κ B/iNOS pathway in rats. *Physiol Int*. 2020;107(1):82-91.
9. Yu X, Ge L, Niu L, Lian X, Ma H, Pang L. The Dual Role of Inducible Nitric Oxide Synthase in Myocardial Ischemia/Reperfusion Injury: Friend or Foe? *Oxid Med Cell Longev*. 2018;2018:8364848.
10. Omayone TP, Salami AT, Olopade JO, Olaleye SB. Attenuation of ischemia-reperfusion-induced gastric ulcer by low-dose vanadium in male Wistar rats. *Life Sci*. 2020;259:1-9.
11. Kamel M, Ahmed SM, Abdelzaher W. The potential protective effect of modafinil in intestinal ischemic reperfusion-induced in rats. *Int Immunopharmacol*. 2020;88:1-8.
12. Cui ML, Ahn HS, Kim JY, Shin HJ, Lee DS, Kim HJ, et al. Bioelectrical impedance may predict cell viability during ischemia and reperfusion in rat liver. *J Korean Med Sci*. 2010;25(4):577-82.
13. Homola W, Fuchs T, Baranski P, Zimmer A, Zimmer M, Pomorski M. Use of electrical impedance spectroscopy as an adjunct to colposcopy in a pathway of cervical intraepithelial neoplasia diagnostics. *Ginekol Pol*. 2019;90(11):628-32.
14. Kumar G, Kasiviswanathan U, Mukherjee S, Kumar Mahto S, Sharma N, Patnaik R. Changes in electrolyte concentrations alter the impedance during ischemia-reperfusion injury in rat brain. *Physiol Meas*. 2019;40(10):105004.
15. Kozhevnikov E, Qiao S, Han F, Yan W, Zhao Y, Hou X, et al. A dual-transduction-integrated biosensing system to examine the 3D cell-culture for bone regeneration. *Biosens Bioelectron*. 2019;141:111481.
16. Lin MC, Hu D, Marmor M, Herfat ST, Bahney CS, Maharbiz MM. Smart bone plates can monitor fracture healing. *Sci Rep*. 2019;9(1):2122.



Casa abierta al tiempo

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA
DIVISION DE CIENCIAS NATURALES E INGENIERÍA**

17. D'Angelo G, Chimenz R, Reiter RJ, Gitto E. Use of Melatonin in Oxidative Stress Related Neonatal Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(6).
18. Ferlazzo N, Andolina G, Cannata A, Costanzo MG, Rizzo V, Currò M, et al. Is Melatonin the Cornucopia of the 21st Century? *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(11).
19. Zhang L, Gong JT, Zhang HQ, Song QH, Xu GH, Cai L, et al. Melatonin Attenuates Noise Stress-induced Gastrointestinal Motility Disorder and Gastric Stress Ulcer: Role of Gastrointestinal Hormones and Oxidative Stress in Rats. *J Neurogastroenterol Motil*. 2015;21(2):189-99.
20. Mubarak HA, Mahmoud MM, Shoukry HS, Merzeban DH, Sayed SS, Rashed LA. Protective effects of melatonin and glucagon-like peptide-1 receptor agonist (liraglutide) on gastric ischaemia–reperfusion injury in high-fat/sucrose-fed rats. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*. 2018;45(9):934-42.
21. Shahrokhi N, Khaksari M, Nourizad S, Shahrokhi N, Soltani Z, Gholamhosseinian A. Protective effects of an interaction between vagus nerve and melatonin on gastric ischemia/reperfusion: the role of oxidative stress. *Iran J Basic Med Sci*. 2016;19(1):72-9.