

Presentación de proyecto de investigación ante Consejo Divisional de la DCNI

1. Portada

Fecha de presentación del proyecto	16/10/2025
Sesión de Consejo de aprobación	
Clave del proyecto asignada por Consejo Divisional	

1.1 Estudio multi-ómico de los procesos moleculares y epigenéticos que ocurren durante la regeneración tisular de las extremidades inferiores en el ajolote endémico de Xochimilco, *Ambystoma mexicanum*.

1.2 No forma parte de ningún Cuerpo Académico

1.3 **Responsable del proyecto:** Dra. Cynthia Gabriela Sámano Salazar, Depto. de Ciencias Naturales (DCN); DCNI, UAM-Cuajimalpa.

Participantes UAM: Dr. Ernesto Soto Reyes Solís. Profesor del Departamento de Ciencias Naturales (DCN); DCNI, UAM Cuajimalpa. Dr. José Antonio Ocampo. Jefe de proyecto del Centro de Investigaciones Biológicas y Acuícolas de Cuemanco (CIBAC), UAM Xochimilco.

1.4 Orientación:

- Investigación básica (X)
- Investigación aplicada ()
- Desarrollo o adaptación ()
- Transferencia de tecnología ()
- Desarrollo de tecnología ()
- Otros (), especificar: _____

1.5 Fecha de inicio y duración: Octubre 2025 a Octubre 2027 (Dos años).

2. Propuesta:

2.1 Resumen

El ajolote (*Ambystoma mexicanum*) es una salamandra endémica de la región lacustre de Xochimilco-Tláhuac, en la Ciudad de México. Este organismo posee una notable capacidad para regenerar tejidos y órganos a lo largo de casi toda su vida, aunque dicha capacidad disminuye con la edad. Uno de los principales intereses de nuestro grupo de trabajo es realizar un estudio comparativo multi-ómico de los procesos moleculares y epigenéticos involucrados en la regeneración de las extremidades inferiores, analizando ajolotes jóvenes (<1 año) frente a ajolotes envejecidos (>8 años).

Durante las primeras etapas del proyecto nos enfocamos en la caracterización del transcriptoma mediante secuenciación de ARN en ajolotes de dos edades (8 meses y 8 años), así como en el análisis del blastema generado tras la amputación de la extremidad inferior en ajolotes de 8 meses. A partir de estos análisis, identificamos cuatro genes ***FSTL1***, ***ADAMTS17***, ***GPX7*** y ***CTHRC1*** con expresión diferencial entre la extremidad amputada y el blastema en regeneración. Mediante análisis de ontología génica, establecimos redes de coexpresión que nos permitieron identificar un conjunto de genes asociados con la regeneración. Hasta el momento, generamos un interactoma predicho y realizamos una anotación de ontología génica para el proteoma del ajolote, lo que nos ha permitido comenzar a evaluar la funcionalidad y presencia de proteínas clave codificadas por los genes mencionados. Adicionalmente, observamos que la expresión de estos genes clave es significativamente menor en la extremidad de organismos de 8 años, en comparación con ajolotes de 8 meses, mientras que su expresión es más alta en el blastema de los organismos jóvenes a los 10 y 20 días post-amputación (dpa).

Actualmente, el proyecto avanza conforme a lo planteado en las dos primeras etapas del proyecto divisional. A partir de los resultados obtenidos, hemos formulado nuevos objetivos específicos, enfocados en explorar las características epigenéticas asociadas al proceso de regeneración y en profundizar en la regulación transcripcional de los genes identificados en nuestro primer artículo original.

2.2 Antecedentes

El ajolote es una salamandra perteneciente al género de anfibios urodelos *Ambystoma* que comprende 32 especies y se distribuyen desde el sur de Canadá hasta el centro de México. Entre las 16 especies mexicanas, la más estudiada es *Ambystoma mexicanum*, el cual es endémico de la zona lacustre de Xochimilco y Chalco-Tláhuac en la Ciudad de México (Molina-Vázquez, 2010; Zapata & Solís, 2014). Actualmente, *Ambystoma mexicanum* es una especie en peligro de extinción debido a las actividades del hombre, a la introducción de flora y fauna, y a la contaminación que se ha ido presentando en su hábitat (Vance, 2017; Mena H, 2014). *A. mexicanum* es un anfibio vertebrado que puede vivir tanto en tierra como sumergido en agua y que conserva características fenotípicas de la etapa larvaria (Monaghan et al., 2012; Demircan, et al., 2016). En cautiverio, los ajolotes presentan mínimos problemas de reproducción y del desarrollo de las crías y debido a sus

características biológicas y fisiológicas, se ha convertido en un importante modelo animal para estudiar el proceso de regeneración (Voss et al., 2009; CONABIO, 2011; Farkas, et al., 2015).

Uno de los principales intereses en investigación en *A. mexicanum* ha sido el proceso de regeneración de tejidos, ya que es una de las especies vertebrados con mayor capacidad regenerativa, en cuestión de semanas puede regenerar extremidades anteriores, posteriores y caudal, sistema nervioso, iris, huesos, músculo y epitelios, entre otros órganos (McHedlishvili, et al., 2012; Suetsugu et al., 2012; Wu et al., 2015; Tazaki et al., 2017; Haas & Whited, 2017). Los ajolotes contienen células del tejido conectivo (fibroblastos) que tienen la capacidad de convertirse en células blastemales, es decir células diferenciadas maduras que están cercanas a una herida y adquieren capacidades proliferativas a través de un proceso de desdiferenciación para generar nuevas células y formar los tejidos del órgano o extremidad dañados o perdidos (Bryant, 2002; McCusker, 2011; Sandoval-Guzmán et al., 2014; McCusker, et al., 2015). El blastema es una región constituida por un conjunto de células progenitoras heterogéneas restringidas que se activan durante el proceso regenerativo, en el cual existe cierta “memoria celular” y las células progenitoras desdiferenciadas siempre se diferenciarán en el mismo tipo celular del que provenían para regenerar extremidades dañadas o perdidas (Kragl et al., 2009; McCusker, et al., 2015).

En 2018, se logró un avance sustancial en la investigación del ajolote, cuando por primera vez se secuenció y ensambló su genoma. Su tamaño es de 32 GB distribuido en 14 pares de cromosomas, es decir, 10 veces más grande que el genoma humano. La complejidad del proceso de secuenciación del genoma se debió por un lado a su gran tamaño, pero también a que está compuesto en un 70% por elementos repetitivos nucleares intercalados (LINE, por sus siglas en inglés), que comparativamente con la especie *Homo sapiens* presenta una distribución diferente de estos elementos repetitivos (Nowoshilow et al., 2018). Las características genómicas de *A. mexicanum* han abierto diversas interrogantes relacionadas con su capacidad de regeneración tisular (Keinath et al., 2015). Un punto importante para considerar es que la mayoría de los datos obtenidos de este genoma provienen de ajolotes híbridos y no del ajolote mexicano nativo de la zona lacustre de Xochimilco, adicionalmente existe la limitación relacionada con la incorrecta anotación del genoma, además de que hay pocas versiones secuenciadas del mismo. A su vez, tanto la alimentación como el hábitat pueden impactar en la expresión de los genes, por ello el estudiar a organismos en entornos naturales, podría proveer de evidencias genómicas y transcriptómicas más cercanas a su entorno natural.

Hasta ahora, se han propuesto diversos genes candidatos y transcritos que codifican para proteínas implicadas en la regulación del blastema en *A. mexicanum*, pero no han sido ampliamente estudiados (Monaghan et al., 2012; Nacu et al., 2013; Caballero et al., 2018; Darnet et al., 2019). Y aunque la secuenciación del genoma del ajolote apunta a que hay muchos genes “clave” en el proceso regenerativo, sus productos aún no han sido totalmente estudiados. Por ejemplo, Tanaka y colaboradores reportaron un grupo de 53 genes candidatos que se expresan durante el proceso regenerativo de las extremidades del *A. mexicanum*, y los cuales están asociados a procesos de estrés oxidativo (Knapp et al., 2013).

Sin embargo, el mecanismo molecular relacionado con la regeneración de las extremidades sigue siendo poco conocido. Factores como el hábitat, la alimentación, la edad, los mecanismos moleculares e incluso los mecanismos epigenéticos que influyen en la transcripción génica durante el proceso regenerativo, no han sido abordados en su totalidad (Haas & Whited, 2017; Voss et al., 2019).

En este proyecto, nuestro objetivo es estudiar el proceso regenerativo de *A. mexicanum* a través de tres líneas principales, la caracterización epigenética de promotores activos, la validación funcional de genes asociados a regeneración y el establecimiento de cultivos primarios de fibroblastos para ensayos de transfección con genes reporteros.

2.3 Objetivo general y objetivos particulares planteados en la primera etapa del PDI

Objetivo general

Caracterizar mediante un estudio multi-ómico los procesos moleculares y epigenéticos que ocurren durante la regeneración tisular de las extremidades inferiores en el ajolote endémico de Xochimilco, *Ambystoma mexicanum*.

Objetivos específicos

1. Caracterizar epigenéticamente a los promotores activos en los procesos de regeneración tisular, a través de la marca de histonas H3K4me3 y la RNA Polimerasa II, tanto en las muestras de extremidad inferior como en el blastema en ajolotes jóvenes de 8 meses.
2. Validar la actividad de los promotores en un grupo de genes con potencial función de regeneración tisular en *A. mexicanum*.
3. Establecer una línea de cultivos primarios de fibroblastos obtenidos de *A. mexicanum*, para realizar las transfecciones de los plásmidos con los genes reporteros con la proteína verde fluorescente (GFP).

2.4 Descripción, incluyendo hipótesis y metodología

Hipótesis

Los promotores de genes relacionados con la regeneración tisular en *Ambystoma mexicanum* tienen actividad transcripcional en fibroblastos primarios derivados de este organismo.

Descripción

El proyecto tiene como propósito principal explorar y validar los mecanismos moleculares que regulan la regeneración tisular en *A. mexicanum*, un modelo biológico destacado por su capacidad única de regenerar extremidades, tejidos, órganos e incluso partes del sistema nervioso. Tenemos por objetivo evaluar la actividad de los promotores de los genes clave relacionados con este proceso, los cuales hemos identificado previamente mediante análisis de transcriptómica como potencialmente involucrados en la regeneración. Los promotores son regiones del ADN que controlan la expresión de los genes, y su análisis funcional permitirá identificar cuáles de ellos son responsables de activar o modular la expresión de genes regenerativos en contextos específicos. El enfoque experimental incluye la utilización de cultivos primarios de fibroblastos obtenidos del ajolote. Los fibroblastos son células fundamentales en la regeneración de tejidos, ya que participan activamente en procesos como la remodelación de la matriz extracelular, la señalización celular y la secreción de factores de crecimiento. Estas células servirán como modelo *in vitro* para evaluar la actividad de los promotores seleccionados.

Para realizar este análisis, se diseñarán y construirán plásmidos que incluyan los promotores en estudio controlando la expresión de un gen reportero, como la GFP. La cual es ampliamente utilizada en biología molecular debido a su capacidad para emitir fluorescencia visible cuando se expresa, lo que permite monitorear de forma directa y cuantitativa la actividad transcripcional de los promotores bajo condiciones experimentales específicas.

Metodología del proyecto:

1. Identificación de genes candidatos y promotores:

- Los genes involucrados en la regeneración tisular se identificarán mediante análisis bioinformáticos de datos transcriptómicos de la secuenciación del RNA, previamente obtenida de los blastemas del ajolote.
- Se seleccionarán promotores basándose en elementos regulatorios potencialmente relevantes, como sitios de unión a factores de transcripción relacionados con procesos regenerativos.

2. Establecimiento de cultivos primarios de fibroblastos:

- Se obtendrán fibroblastos de la extremidad caudal del ajolote mediante técnicas de disgregación enzimática.
- Las condiciones de cultivo se optimizarán para asegurar la viabilidad y funcionalidad celular a lo largo del tiempo, creando un sistema *in vitro* representativo del contexto regenerativo.

3. Diseño y construcción de plásmidos reporteros:

- Los promotores seleccionados se clonarán en plásmidos que contengan el gen GFP.
- La expresión de GFP bajo el control de los promotores permitirá evaluar su actividad funcional en tiempo real.

4. Transfección y análisis funcional:

- Se utilizarán técnicas de transfección, como lipofección para introducir los plásmidos en fibroblastos cultivados.

- La expresión de GFP se evaluará mediante microscopía de fluorescencia, para determinar el nivel de cada promotor.

2.5 Formación de recursos humanos.

A partir de la aprobación de este nuevo PDI, podremos contribuir significativamente a la formación de recursos humanos en el ámbito de posgrado. Actualmente, hay dos alumnas inscritas en el Posgrado en Ciencias Naturales e Ingeniería (PCNI) que se incorporaron a este proyecto para cumplir con las metas establecidas.

2.6 Productos esperados.

Se tiene proyectada la preparación de dos manuscritos, así como la presentación de los avances en diversos foros académicos, como congresos nacionales, simposios locales de las Licenciaturas en la DCNI, entre otros.

2.7 Impacto esperado del proyecto (problemática nacional abordada).

El estudio ampliará el conocimiento fundamental sobre la regulación génica en la regeneración tisular del ajolote, estableciendo herramientas experimentales con potencial aplicación a otros modelos biológicos. Además, el proyecto promoverá la conservación del ajolote como símbolo de la biodiversidad nacional, integrando esfuerzos locales, nacionales e internacionales y reforzará las estrategias de manejo sostenible del ecosistema de Xochimilco, protegiendo su riqueza natural y su patrimonio cultural.

Problemática Nacional y/o Metropolitana.

La caracterización molecular y bioinformática de los procesos regenerativos en el *Ambystoma mexicanum* endémico de Xochimilco aborda diversas problemáticas de relevancia nacional y metropolitana, relacionadas con la conservación de la biodiversidad, la investigación científica para el desarrollo sustentable y la generación de soluciones biomédicas.

Objetivos de Desarrollo Sostenible (ODS) de la ONU:

ODS 3: Salud y Bienestar: La caracterización de los procesos regenerativos puede contribuir al avance en tratamientos médicos regenerativos.

ODS 11: Ciudades y Comunidades Sostenibles: Protegiendo los sistemas lacustres de Xochimilco, se asegura la sostenibilidad ecológica y cultural de la región.

2.8 Recursos necesarios para el proyecto:

Financiamiento e infraestructura física y humana actual en el proyecto: El financiamiento es principalmente externo ya que fue aprobado en la convocatoria Ciencia de Frontera 2023 del Consejo Nacional de Humanidades, Ciencia y Tecnología (CONAHCYT), ahora Secretaría de Ciencia, Humanidades Tecnología e Innovación (SECIHTY), con registro CF-2023-G398.

Fuente de financiamiento interna: Se cuenta también con financiamiento UAM mismo que se utilizará para productos químicos básicos, materiales, accesorios y suministros de laboratorio.

Presupuesto calendarizado: El presupuesto calendarizado se ajustará de acuerdo con la etapa II registrada y autorizada en el proyecto inicial y aprobado por el patrocinador CONAHCYT, ahora SECIHTY.

Fuentes de financiamiento externas: El proyecto cuenta con financiamiento como parte de la convocatoria Ciencia de Frontera 2023, CONAHCYT. El cual actualmente transcurre en la etapa II de III del proyecto CF-2023-G398.

3. Calendario de actividades en períodos trimestrales.

Periodo	Año 1			Año 2		
Actividades:	I	II	III	IV	V	VI
1. Evaluación de los promotores activos en los procesos de regeneración tisular. Evaluación de las marcas de histonas H3K4me3 y la RNA Polimerasa II, tanto en las muestras de extremidad inferior como en el blastema en ajolotes jóvenes de 8 meses.	X					
2. Establecimiento de cultivo primario de fibroblastos obtenidos de <i>A. mexicanum</i>		X	X			
3. Expansión de los cultivos primarios de fibroblastos de <i>A. mexicanum</i> .				X		
4. Diseño y construcción de plásmidos reporteros.					X	
5. Transfección y análisis funcional.					X	X
6. Ensayos de inmunoprecipitación de la cromatina en material biológico de <i>A. mexicanum</i> .						X
7. Escritura de un artículo científico original para su potencial aceptación y publicación.			X		X	X

4. Información para el seguimiento del proyecto:

4.1 Calendarización de productos esperados a lo largo del proyecto.

Producto	Año 1	Año 2
Formación de recursos humanos nivel licenciatura		
Servicio Social	1	
Proyecto terminal	1	1
Tesis de licenciatura		
Formación de recursos humanos posgrado		
Especialización		
Maestría	2	2
Doctorado		
Publicaciones		
Artículos	1	1
Capítulos de libro		
Memorias o Proceedings		
Difusión o Divulgación		
Congresos	1	1
Conferencias	1	1
Otros		

4.2 Resultados esperados.

A partir de los resultados obtenidos, se someterá 1 artículo de revisión y 1 artículo original para su potencial publicación en una revista indizada. Se titulará a dos estudiantes inscritas en la Maestría del PCNI de la UAM-Cuajimalpa. Se difundirán los avances del PDI a través de la participación en simposios y congresos de índole nacional y/o internacional.

Bibliografía

1. Bryant, S. V., Endo, T., & Gardiner, D. M. (2002). Vertebrate limb regeneration and the origin of limb stem cells. *The International journal of developmental biology*, 46(7), 887–896.
2. Bryant, D. M., Johnson, K., DiTommaso, T., Tickle, T., Couger, M. B., Payzin-Dogru, D., Lee, T. J., Leigh, N. D., Kuo, T. H., Davis, F. G., Bateman, J., Bryant, S., Guzikowski, A. R., Tsai, S. L., Coyne, S., Ye, W. W., Freeman, R. M., Jr, Peshkin, L., Tabin, C. J., Regev, A., ... Whited, J. L. (2017). A Tissue- Mapped Axolotl De Novo Transcriptome Enables Identification of Limb Regeneration Factors. *Cell reports*, 18(3), 762–776. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.12.063>.
3. Caballero-Pérez, Juan et al. "Transcriptional landscapes of Axolotl (*Ambystoma mexicanum*). *Developmental biology* vol. 433,2 (2018): 227-239. doi:10.1016/j.ydbio. 2017.08.022.
4. CONABIO. (2011). Fichas de especies prioritarias. Ajolote mexicano (*Ambystoma mexicanum*) Comisión Nacional de Áreas Naturales Protegidas y Comisión Nacional para el Conocimiento y Uso de la Biodiversidad, México D.F.
5. Cordaux, R., & Batzer, M. A. (2009). The impact of retrotransposons on human genome evolution. *Nature reviews. Genetics*, 10(10), 691–703. <https://doi.org/10.1038/nrg2640>.
6. Del Moral-Morales, Aylin*, Sámano, Cynthia*, Ocampo-Cervantes, José Antonio, Topf, Maya, Baumbach, Jan, Hernández, Jossephlyn, Torres-Arciga, Karla, González-Barrios, Rodrigo, Soto-Reyes, Ernesto, Key Proteins for Regeneration in A. mexicanum, *Scientifica*, 2024, 5460694, 23 pages, 2024. <https://doi.org/10.1155/2024/5460694>.
7. Darnet, S., Dragalzew, A. C., Amaral, D. B., Sousa, J. F., Thompson, A. W., Cass, A. N., Lorena, J., Pires, E. S., Costa, C. M., Sousa, M. P., Fröbisch, N. B., Oliveira, G., Schneider, P. N., Davis, M. C., Braasch, I., & Schneider, I. (2019). Deep evolutionary origin of limb and fin regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 116(30), 15106–15115. <https://doi.org/10.1073/pnas.1900475116>.
8. Demircan, T., İlhan, A. E., Aytürk, N., Yıldırım, B., Öztürk, G., & Keskin, İ. (2016). A histological atlas of the tissues and organs of neotenic and metamorphosed axolotl. *Acta histochemica*, 118(7), 746–759. <https://doi.org/10.1016/j.acthis.2016.07.006>.
9. Farkas, J. E., & Monaghan, J. R. (2015). Housing and maintenance of *Ambystoma mexicanum*, the Mexican axolotl. *Methods in molecular biology (Clifton, N.J.)*, 1290, 27–46. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2495-0_3
10. Haas, B. J., & Whited, J. L. (2017). Advances in Decoding Axolotl Limb Regeneration. *Trends in genetics: TIG*, 33(8), 553–565. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2017.05.006>.
12. Knapp, D., Schulz, H., Rascon, C. A., Volkmer, M., Scholz, J., Nacu, E., Le, M., Novozhilov, S., Tazaki, A., Protze, S., Jacob, T., Hubner, N., Habermann, B., & Tanaka, E. M. (2013). Comparative transcriptional profiling of the axolotl limb identifies a tripartite regeneration-specific gene program. *PloS one*, 8(5), e61352. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061352>.
13. Keinath, M. C., Timoshevskiy, V. A., Timoshevskaya, N. Y., Tsonis, P. A., Voss, S. R., & Smith, J. J. (2015). Initial characterization of the large genome of the salamander *Ambystoma mexicanum* using shotgun and laser capture chromosome sequencing. *Scientific reports*, 5, 16413. <https://doi.org/10.1038/srep16413>.
14. Kragl, M., Knapp, D., Nacu, E., Khattak, S., Maden, M., Epperlein, H. H., & Tanaka, E. M. (2009). Cells keep a memory of their tissue origin during axolotl limb regeneration. *Nature*, 460(7251), 60–65. <https://doi.org/10.1038/nature08152>.
15. McCusker, C., & Gardiner, D. M. (2011). The axolotl model for regeneration and aging research: a mini- review. *Gerontology*, 57(6), 565–571. <https://doi.org/10.1159/000323761>.
16. McCusker, C., Bryant, S. V., & Gardiner, D. M. (2015). The axolotl limb blastema: cellular and molecular mechanisms driving blastema formation and limb regeneration in tetrapods. *Regeneration (Oxford, England)*, 2(2), 54–71. <https://doi.org/10.1002/reg2.32>.
17. McHedlishvili, L., Mazurov, V., Grassme, K. S., Goehler, K., Robl, B., Tazaki, A., Roensch, K., Duemmler, A., & Tanaka, E. M. (2012). Reconstitution of the central and peripheral nervous system during salamander tail regeneration. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 109(34), E2258–E2266. <https://doi.org/10.1073/pnas.1116738109>.

18. Mena González Horacio, & Montes de Oca Kenia. (2014). Manual de Procedimientos para el Manejo y Mantenimiento de la Colonia de Axolotes del Laboratorio de Restauración Ecológica. *Biología*, 35. <https://doi.org/10.22201/ib.9786070258268p.2014>.
19. Monaghan, J. R., Athippozhy, A., Seifert, A. W., Putta, S., Stromberg, A. J., Maden, M., Gardiner, D. M., & Voss, S. R. (2012). Gene expression patterns specific to the regenerating limb of the Mexican axolotl. *Biology open*, 1(10), 937–948. <https://doi.org/10.1242/bio.20121594>.
20. Molina Vázquez A. (2010). El ajolote de Xochimilco. *Ciencias*, 98. 54-59.
21. Nowoshilow, S., Schloissnig, S., Fei, J. F., Dahl, A., Pang, A., Pippel, M., Winkler, S., Hastie, A. R., Young, G., Roscito, J. G., Falcon, F., Knapp, D., Powell, S., Cruz, A., Cao, H., Habermann, B., Hiller, M., Tanaka, E. M., & Myers, E. W. (2018). The axolotl genome and the evolution of key tissue formation regulators. *Nature*, 554(7690), 50–55. <https://doi.org/10.1038/nature25458>.
22. Nacu, E., Glausch, M., Le, H. Q., Damanik, F. F., Schuez, M., Knapp, D., Khattak, S., Richter, T., & Tanaka, E. M. (2013). Connective tissue cells, but not muscle cells, are involved in establishing the proximo-distal outcome of limb regeneration in the axolotl. *Development (Cambridge, England)*, 140(3), 513–518. <https://doi.org/10.1242/dev.081752>.
23. Peña-Llopis, S., & Brugarolas, J. (2013). Simultaneous isolation of high-quality DNA, RNA, miRNA and proteins from tissues for genomic applications. *Nature protocols*, 8(11), 2240–2255. <https://doi.org/10.1038/nprot.2013.141>.
24. Sandoval-Guzmán, T., Wang, H., Khattak, S., Schuez, M., Roensch, K., Nacu, E., Tazaki, A., Joven, A., Tanaka, E. M., & Simon, A. (2014). Fundamental differences in dedifferentiation and stem cell recruitment during skeletal muscle regeneration in two salamander species. *Cell stem cell*, 14 (2), 174–187.
25. Sámano, C., González-Barrios, R., Castro-Azpíroz, M., Torres-García, D., Ocampo-Cervantes, J. A., Otero-Negrete, J., & Soto-Reyes, E. (2021). Genomics and epigenomics of axolotl regeneration. *The International journal of developmental biology*, 65(7-8-9), 465–474. <https://doi.org/10.1387/ijdb.200276cs>.
26. Sousounis, K., Athippozhy, A. T., Voss, S. R., & Tsonis, P. A. (2014). Plasticity for axolotl lens regeneration is associated with age-related changes in gene expression. *Regeneration (Oxford, England)*, 1(3), 47–57. <https://doi.org/10.1002/reg2.25>.
27. Suetsugu-Maki, R., Maki, N., Nakamura, K., Sumanas, S., Zhu, J., Del Rio-Tsonis, K., & Tsonis, P. A. (2012). Lens regeneration in axolotl: new evidence of developmental plasticity. *BMC biology*, 10, 103. <https://doi.org/10.1186/1741-7007-10-103>.
28. Tazaki, A., Tanaka, E. M., & Fei, J. F. (2017). Salamander spinal cord regeneration: The ultimate positive control in vertebrate spinal cord regeneration. *Developmental biology*, 432(1), 63–71. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2017.09.034>.
29. Vance E. (2017). Biology's beloved amphibian - the axolotl - is racing towards extinction. *Nature*, 551(7680), 286–289. <https://doi.org/10.1038/d41586-017-05921-w>.
30. Vieira, W. A., Wells, K. M., & McCusker, C. D. (2020). Advancements to the Axolotl Model for Regeneration and Aging. *Gerontology*, 66(3), 212–222. <https://doi.org/10.1159/000504294>.
31. Voss, S. R., Epperlein, H. H., & Tanaka, E. M. (2009). *Ambystoma mexicanum*, the axolotl: a versatile amphibian model for regeneration, development, and evolution studies. *Cold Spring Harbor protocols*, 2009(8), pdb.emo128. <https://doi.org/10.1101/pdb.emo128>.
32. Voss, S. R., Ponomareva, L. V., Dwaraka, V. B., Pardue, K. E., Baddar, N., Rodgers, A. K., Woodcock, M. R., Qiu, Q., Crouner, A., Blichmann, D., Khatri, S., & Thorson, J. S. (2019). HDAC Regulates Transcription at the Outset of Axolotl Tail Regeneration. *Scientific reports*, 9(1), 6751. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43230-6>.
33. Wu, C. H., Huang, T. Y., Chen, B. S., Chiou, L. L., & Lee, H. S. (2015). Long-duration muscle dedifferentiation during limb regeneration in axolotls. *PloS one*, 10(2), e0116068. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0116068>.
34. Zapata Gutiérrez, M. C., & Solís Juárez, L. G. (2014). Axolotl: El auténtico monstruo del lago de Xochimilco. *Kuxulkab'*, 19(36). <https://doi.org/10.19136/kuxulkab.a19n36.336>.