

**Título del Proyecto
de Investigación a que corresponde el Reporte Técnico:**

Evaluación del efecto del estrés psicológico en un modelo murino mediante proteómica y metabolómica

Tipo de financiamiento

Sin financiamiento

Autores del reporte técnico:

Raquel González Fernández, José Valero Galván y Alejandro Martínez Martínez

Evaluación del efecto del estrés psicológico en un modelo murino mediante proteómica y metabolómica

Resumen del reporte técnico en español (máximo 250 palabras)

El estrés psicológico se ha convertido en un problema de salud mundial debido al estilo de vida actual. El estrés va en aumento dentro de la población, afectando a todos los sectores, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública. El estrés psicológico provoca como respuesta fisiológica final un aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO) que si no son eliminadas provocan daño oxidativo a las proteínas, lípidos y ADN, lo cual ocasiona daño celular. Este estrés oxidativo generado por el estrés psicológico se ha asociado a procesos fisiológicos tales como el envejecimiento y a diversas patologías como la obesidad, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, autoinmunes, o cáncer, entre otras, pero aún no está claro cómo se produce la conexión entre estas patologías y el estrés psicológico. Para ello, la proteómica y la metabolómica son herramientas de gran utilidad para realizar una evaluación no sesgada de los procesos moleculares sin partir de presunciones establecidas a priori. El objetivo de este proyecto fue la evaluación de los cambios en el proteoma y metaboloma de diferentes órganos y/o células de sistema neuroendocrino y sistema inmune asociado al estrés psicológico inducido en un modelo murino por olor a depredador.

Resumen del reporte técnico en inglés (máximo 250 palabras):

Psychological stress has become a global health problem due to today's lifestyle. Stress is increasing within the population, affecting all sectors, which is why it has become a public health problem. Psychological stress causes as a final physiological response an increase in reactive oxygen species (ROS) that, if not eliminated, cause oxidative damage to proteins, lipids and DNA, which causes cellular damage. This oxidative stress generated by psychological stress has been associated with physiological processes such as aging and various pathologies such as obesity, diabetes, neurodegenerative, cardiovascular, autoimmune diseases, or cancer, among others, but it is not yet clear how it occurs the connection between these pathologies and psychological stress. For this, proteomics and metabolomics are very useful tools to carry out an unbiased evaluation of molecular processes without starting from assumptions established a priori. The objective of this project was the evaluation of the changes in the proteome and metabolome of different organs and / or cells of the neuroendocrine system and the immune system associated with the psychological stress induced in a murine model by predator odor.

Palabras clave: Estrés psicológico, estrés oxidativo, daño celular, proteómica, metabolómica

Usuarios potenciales (del proyecto de investigación)

Reconocimientos

Se le agradece a la Universidad autónoma de Ciudad Juárez, Universidad Autónoma de Zacatecas y el Instituto de Ecología (INECOL) por el apoyo con la infraestructura para la realización de este proyecto. También se le agradece a los estudiantes de pregrado Gabriel Efrain Sosa Hernández, Víctor Hugo García González, Luisa Fernanda Durán Vega, Carolina Almanza Reyes, Diego Iván Estrada Flores, Ada Marlen Vega Talamantes, Freyda Marylli Fierro Valdez, Karen Denisse Delgadillo Briones, María Julissa Barco Aguilera, María Elena Almendra Lagunés, Irma Alejandra Rodríguez Cuevas y a la estudiante de maestría Daniela Rebollar Valdez por su colaboración en la realización de este proyecto.

1. INTRODUCCIÓN

El estrés psicológico se ha convertido en un problema de salud mundial debido al estilo de vida actual. Se ha comprobado que el estrés está presente en la vida cotidiana y que el 80% de las personas sufren estrés (Castañeda-Velázquez *et al.*, 2011; Xiao-Xing *et al.*, 2000). En México, se estima que entre el 75% al 90% de los trabajadores sufren de estrés psicológico (Organización Internacional del Trabajo, 2016). El estrés va en aumento dentro de la población, afectando a todos los sectores, por lo que se ha convertido en un problema de salud pública. Así pues, ¿cómo afecta el estrés psicológico al organismo? El estrés psicológico provoca como respuesta fisiológica final un aumento de especies reactivas de oxígeno (ERO) generadas en la respiración celular debido a la respuesta de lucha o huida que se activa por las hormonas del estrés, el cortisol y la epinefrina. El organismo dispone de mecanismos de defensa contra el estrés oxidativo y así poder mantener la homeostasis redox, pero cuando el organismo no puede contrarrestar dicho aumento, las ERO provocan daño oxidativo a las proteínas, lípidos y ADN, lo cual ocasiona daño celular (Niki, 2016). La respuesta fisiológica que se genera por el estrés psicológico produce daño celular y se asocia a procesos fisiológicos tales como el envejecimiento y a diversas patologías como la obesidad, diabetes, enfermedades neurodegenerativas, cardiovasculares, autoinmunes, o cáncer, entre otras. Las ciencias ómicas, como la proteómica y la metabolómica, son herramientas que permiten el estudio de la totalidad o conjunto de moléculas en un momento determinado y de las relaciones entre ellas. Su uso es de gran utilidad para realizar una evaluación no sesgada de los procesos moleculares sin partir de presunciones establecidas *a priori*. Así, estas plataformas permiten el estudio de interacciones más complejas en sistemas biológicos, para avanzar en el conocimiento de los mecanismos fisiopatológicos, facilitando la identificación de nuevos biomarcadores. Por tanto, se obtendría una visión global de lo que ocurre en un tipo de célula, tejido, órgano, u

organismo ante un proceso determinado, como es la exposición a un estrés psicológico, para así comprender la respuesta generada por el organismo y poder combatir las consecuencias fisiológicas que provoca dicho estrés y que derivan en las patologías anteriormente mencionadas. Por tanto, el objetivo de este proyecto fue evaluar el proteoma y metaboloma de órganos y/o células de sistema neuroendocrino y sistema inmune asociado al estrés psicológico inducido en un modelo murino por olor a depredador.

2. PLANTEAMIENTO

El estrés psicológico es una adaptación de la respuesta evolutiva de atacar o huir y estimula diversas respuestas fisiológicas y cambios en el sistema biológico en las que participan los sistemas nervioso, endocrino e inmune (Abe et al., 2007; Dhabbar, 2013; Pena et al., 2014). Esta respuesta natural surge ante adversidades o cambios demandantes en el ambiente que rodea a un individuo y sirve para atender y superar dichos retos (McEwen, 2005). Un estresor es cualquier estímulo externo que altera el balance homeostático celular con capacidad de desencadenar respuestas fisiológicas y conductuales (McEwen, 2000). La exposición a un estresor puede ser benéfica o perjudicial, ya que produce en el Sistema Nervioso Central (SNC) estímulos nocivos que afectan su función de preservar o restaurar la homeostasis, desencadenando una respuesta inflamatoria en el cerebro, la cual es mediada por neuropéptidos, citocinas y hormonas (McCormick & Hodges, 2017; Veru et al., 2014; Munhoz et al., 2008).

Existen dos tipos de estrés: el euestrés o estrés positivo, que es un tipo de estrés beneficioso, que nos ayuda a enfrentar los problemas a los que el humano se enfrenta, en donde todas las funciones del organismo trabajan juntas para tratar de mejorar y superar adversidades; y el diestrés o estrés negativo, que es un término que indica estrés tal como se entiende comúnmente, causando mayores dificultades, en donde periodos largos de exposición a este tipo de estrés provoca en el organismo un desbalance oxidativo originando lo que se conoce como estrés oxidativo (Niki, 2016). A su vez, el diestrés puede ser agudo, episódico o crónico, atendiendo a la duración de la exposición.

El estrés crónico se ha asociado con varios desordenes psiquiátricos como depresión, ansiedad, trastorno de estrés postraumático, abuso de sustancias o trastornos de personalidad (Sheth et al., 2017). Además, empeora la neurodegeneración y suprime la activación de la microglía (Carrol et al., 2011), siendo la característica histológica más notoria de la neurodegeneración secundaria, la pérdida neuronal acompañada de intensa activación microglial (Ong et al., 2017).

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA) es un eje neuroendocrino donde, en reacción a un estresor, se activan una gran cantidad de señales neuroinmunes, y los cambios y conductas inducidas por este eje promueven la supervivencia de corto plazo (Deak et al., 2015). El estrés psicológico provoca la activación del eje HHA, a través del cual se van secretando una serie de hormonas de manera secuencial, como las hormonas del estrés, el cortisol y la epinefrina, que tienen la función final de activar la respuesta de lucha o huida. Esta respuesta provoca en el

organismo el aumento en la frecuencia respiratoria, lo que conlleva a la producción de ERO, derivando en la oxidación de biomoléculas como los lípidos, proteínas y ADN. La molécula oxidada puede perder su función biológica o generar también reacciones en cadena que son dañinas para la célula, lo que eventualmente puede dar lugar a diversos trastornos y enfermedades. El estrés oxidativo se produce cuando existe un desbalance entre las ERO (oxidantes) y los sistemas de defensas celulares antioxidantes en favor de los primeros, lo que provoca señalizaciones redox y daño molecular (Sies, 2018).

Uno de los eventos más perjudiciales que ocurre debido al exceso de radicales libres es la autooxidación de lípidos o peroxidación lipídica. Este proceso afecta a los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de las membranas biológicas y se producen radicales lipoperoxilo, que provocan la disgregación de las membranas biológicas y, por tanto, conllevan a la muerte celular (Gaschler & Stockwell, 2017).

Por otra parte, el sistema inmunológico se considera actualmente como un órgano de difusión sensorial que trabaja en conjunto con el sistema neuroendócrino, para mantener la homeostasis en todo el cuerpo, incluyendo el cerebro y otros tejidos endocrinos (Bilbo & Schwarz, 2012). Por tanto, existen interacciones entre el sistema nervioso central, endocrino e inmunológico. Así durante las respuestas inmunológicas, el cerebro presenta procesos similares a los que ocurren a nivel de periferia, desarrollando células inmunes como la microglía que produce citoquinas y otras moléculas, como respuesta a cambios en la homeostasis en una forma muy similar a la que se da en el sistema inmunológico periférico (Bilbo & Schwarz, 2012). Dentro del sistema inmune se encuentran las células inmunes del cerebro o células de la microglía y las células inmunes periféricas en donde se encuentran los linfocitos. Las células de la microglía son la primera línea de defensa dentro del sistema nervioso central, eliminando cuerpos extraños y desechos celulares derivados de la apoptosis y muerte celular del sistema nervioso central y participando activamente en procesos patológicos mediante la producción de citoquinas y otras moléculas inflamatorias en respuesta a alteraciones en la homeostasis de manera similar a las células inmunes periféricas (Bilbo & Schwarz, 2012; Luo & Chen, 2012). Las células inmunes periféricas se encuentran en el sistema inmune innato y en el sistema inmune adaptativo o adquirido. El sistema inmune es el sistema de defensa que permite controlar la mayor parte de los agentes patógenos que llegan al organismo. Dentro del sistema inmune periférico se encuentra una gran cantidad de proteínas, que organizan la interacción entre las células de los sistemas inmunes innato y adaptativo para ayudar en la detección y eliminación de agentes patógenos (Bilbo & Schwarz, 2012).

Es por ello, que obtener una visión global, a través del estudio de las proteínas y metabolitos como los lípidos, de cómo se ven afectados los órganos y células que participan en la respuesta molecular para mantener la homeostasis celular en un organismo ante la exposición al estrés psicológico, sería de gran utilidad para comprender el mecanismo por el que se produce el daño

celular, y que posteriormente deriva en una patología, asociada a dicho estrés, para poder prevenir los daños moleculares.

Para llevar a la práctica simulaciones de los cambios conductuales y biológicos ocasionados por la exposición a situaciones de estrés, se han desarrollado modelos de estrés psicológico aplicados a murinos, donde, el olor a depredador es uno de los modelos utilizados para someter a estrés a las ratas (Dielenberg & McGregor, 2001).

3. METODOLOGÍA

Animales

Se usaron ratas macho adultas Sprague Dawley machos entre 2-2.5 meses de edad, con un peso entre 190-240 g. Los animales se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad de 12 horas en condiciones ambientales de temperatura de 23-26°C, y con comida y agua ad libitum.

Diseño experimental

Se trabajó con dos grupos: uno control y otro con inducción del estrés, con una n= 6-7, mediante un diseño completamente al azar de selección de los animales para cada grupo.

Inducción del estrés psicológico

Se utilizó un modelo murino por olor a depredador para inducir el estrés psicológico de acuerdo a (Grigoruță et al., 2018), adaptado de (Dielenberg & McGregor, 2001), y basado en la exposición de la rata al olor de un depredador natural como es el gato. El método consistió en el uso de unas cajas de experimentación de metacrilato, las cuales tienen una porción oscura (1/3), que hace de madriguera, y una porción transparente (2/3). Para inducir el estrés psicológico, se colocó un trozo de tela de 20x20 cm el cual estuvo previamente en contacto con un gato (como cama como mínimo 48 h). Los trozos de tela con el estresor se guardaron en una bolsa hermética y conservaron a -20°C. El proceso de la inducción del estrés tuvo una duración de 1 h dividido en tres periodos de 20 min. En los primeros 20 minutos o etapa de habituación, la rata se colocó en la caja experimental. En los siguientes 20 min o etapa de relajación, la rata se devolvió a su caja de manutención. En los últimos 20 min o etapa de inducción de estrés, se colocaron los trozos de tela en el extremo opuesto a la parte oscura de la caja, sin estresor para el grupo control y con estresor para el grupo estresado. Al finalizar la inducción, los animales se regresaron a sus cajas de manutención. El periodo de inducción de estrés se realizó por 3 días consecutivos, para el estrés episódico, y por 5 días consecutivos, para el estrés crónico. Este procedimiento, se realizó siempre a la misma hora de 8:00-9:00 am para evitar el sesgo por los ritmos circadianos.

Se dio cumplimiento de los estándares relacionados con el cuidado y uso de animales de laboratorio que se establecen en la NOM-062-ZOO-1999 y fue aprobado por el Comité Institucional de Bioética de la UACJ, con referencia CIEB-2019-1-082.

Evaluación de la conducta

Se evaluó la conducta de los animales para confirmar que se indujo el estrés psicológico, según lo reportado por Dielenberg & McGregor (2001). Para ello, se grabó en video los 20 min de exposición al estrés para analizar el etograma de cuatro comportamientos: ocultamiento, exploración, cabeza fuera y aproximación a la tela. Estos comportamientos se cuantificaron utilizando el programa JWatcher™ y se expresaron como el tiempo total que permaneció cada animal en cada comportamiento específico cada día de exposición (Grigoruță et al., 2018).

Recolección de las muestras

Tras la inducción del estrés al tercer o al quinto día, se recolectaron las muestras. Previamente, se anestesiaron a los animales con pentobarbital sódico (Pisabental, PiSA®), con una dosis de 45 mg/Kg, de forma intraperitoneal y se esperó a la pérdida de reflejos. Una vez anestesiada la rata, se realizó una incisión horizontal al final de las costillas para extraer la sangre por punción cardíaca. Posteriormente, se llevó a cabo una perfusión intracraneal con solución salina fría (PBS 1x, pH 7.4) durante 15 min. Finalmente, se extrajo el cerebro, corazón, hígado, glándulas suprarrenales y riñones. Los órganos (excepto el cerebro) se conservaron a -80°C hasta su posterior estudio. Los residuos biológicos generados se desecharán de acuerdo con la NOM-087-ECOL-SSA1-2002.

Extracción de plasma, eritrocitos y leucocitos

Para la extracción del plasma y eritrocitos, se centrifugó la sangre a 4,000 rpm durante 10 min. Se tomaron las alícuotas de plasma de la fase superior y de eritrocitos de la fase inferior del tubo. Los eritrocitos se lavaron con un amortiguador de PBS 1x a pH 7.4 por dos veces. Los leucocitos se obtuvieron de la interfase producida de un gradiente de densidad con Percoll™ (30%-70%), según la metodología descrita por (Grigoruță et al., 2018). Una vez obtenidos el plasma, los eritrocitos y los leucocitos, se conservaron a -80°C hasta su posterior análisis.

Extracción de células de la microglía

La extracción de las células de la microglía se realizó según la metodología adaptada de Pino y Cardona (2011), utilizada para extraer las células inmunes mononucleares del cerebro a través de un gradiente de densidad, en el cual se obtienen las células de la interfase formada del gradiente de Percoll™ (30%-70%).

Extracción de proteínas de las células de la microglía y de leucocitos

Se realizó mediante el método TCA/acetona-DTT desarrollado por Maldonado-Moreno et al., (2018). Brevemente, a las células se les añadió 600 µL de una solución fría que conteniendo 10% (p/v) TCA, 0.07% (p/v) DTT en acetona, se sonicó (3x10 s) y se dejó precipitando toda la noche a -20°C. Al día siguiente, se centrifugó a 12,000 rpm, se lavó el precipitado con una solución fría de

acetona con 0.07% (p/v) DTT y las proteínas precipitadas se resolubilizaron en una solución 5 M de urea. Se realizó la cuantificación de proteínas utilizando un NanoDrop (Thermo Scientific™).

Evaluación de la corticosterona en plasma

Se realizó mediante la utilización del kit comercial Corticosterone ELISA Kit (Cayman Chemical), según las instrucciones del fabricante.

Análisis proteómico mediante GeLC-MS/MS

Se realizó en el Laboratorio de Estudios Moleculares Avanzados del Instituto de Ecología (INECOL), utilizando un espectrómetro de masas Orbitrap Fusion Tribrid (Thermo-Fisher Scientific, San Jose, CA, USA) interconectado con un sistema UltiMate 3000 RSLC (Dionex, Sunnyvale, CA, EEUU) y con una fuente de nanoiones EASY-Spray (Thermo-Fisher). Los datos se procesaron utilizando el programa Proteome Discoverer 2.1 (Thermo-Fisher), con los motores de búsqueda Sequest-HT y Mascot, y la base de datos de *Rattus norvegicus* obtenida de Uniprot (<http://www.uniprot.org/>).

Análisis metabólico mediante Ultra-Performance Chromatography Liquid (UPLC) - Mass Spectrometry (MS)

Los lípidos se extrajeron a partir de 100 µL de plasma o 100 µg de tejido de cada individuo utilizando isopropanol según la metodología descrita por (Lopez-Hernandez et al., 2019).

El análisis metabólico se realizó en el Laboratorio de Metabolómica y Proteómica CONACYT-Universidad de Zacatecas. Las muestras se analizarán en un ACQUITY UPLC I-Class (Waters Corp., Milford, MA, USA) acoplado a un espectrómetro de masas XEVO-G2 XS quadrupole time-of-flight (ToF) (Waters, Manchester, NH, USA) con una fuente de ionización por electrospray según la metodología descrita en (Lopez-Hernandez et al., 2019). Los datos se procesaron utilizando el programa UNIFI 1.8.1. (Waters Corp., Milford, USA). La identificación de los metabolitos se realizó utilizando la plataforma de análisis en línea MetaboAnalyst 4.0. (<https://www.metaboanalyst.ca/>).

Interpretación de los resultados

Se realizó un análisis de enriquecimiento de los datos proteómicos y metabólicos, mediante el uso de las plataformas en línea Metascape (<http://metascape.org/gp/index.html>), STRING (<https://string-db.org/>) y DAVID (The Database for Annotation, Visualization and Integrated Discovery), y de los datos metabólicos, mediante MetaboAnalyst 4.0. (<https://www.metaboanalyst.ca/>).

Análisis estadístico

Los datos obtenidos en el análisis de la conducta y la secreción de corticosterona se expresaron como valor medio y desviación estándar. Se realizó un análisis de la varianza (ANOVA) unifactorial, tomando como factor el tratamiento.

Los datos arrojados por el análisis proteómico y metabolómico se sometieron a las pruebas estadísticas que los programas descritos en la metodología en cada tipo de análisis utilizan como son el ANOVA ($p < 0.05$) o FDR (False Discovery Rate, 1%).

4. RESULTADOS

Hasta la fecha se ha realizado el análisis de las células de la microglía y de las células inmunes de sangre periférica mediante proteómica y se está en proceso del análisis de los resultados para su interpretación biológica. Se tienen las muestras de plasma, hígado, corazón y riñones pero aún no se ha podido realizar el análisis proteómico.

En cuanto al análisis metabolómico, se ha realizado la identificación de los lípidos del plasma y del hígado, resultados que se encuentran en proceso de análisis para su interpretación biológica.

5. CONCLUSIONES

En proceso

REFERENCIAS

- Abe, H., Hidaka, N., Kawagoe, C., Odagiri, K., Watanabe, Y., Ikeda, T., Ishizuka, Y., Hashiguchi, H., Takeda, R., Nishimori, T., Ishida, Y., (2007). Prenatal psychological stress causes higher emotionality, depression-like behavior, and elevated activity in the hypothalamo- pituitary- adrenal axis. *Neuroscience Research*, 59(2):145-151.
- Bilbo, S. D., & Schwarz, J. M. (2012). The Immune System and Developmental Programming of Brain and Behavior. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 33(3):267–286.
- Carroll, J. C., Iba, M., Bangasser, D. A., Valentino, R. J., James, M. J., Brunden, K. R., ... Trojanowski, J. Q. (2011). Chronic stress exacerbates tau pathology, neurodegeneration, and cognitive performance through a corticotropin-releasing factor receptor-dependent mechanism in a transgenic mouse model of tauopathy. *The Journal of Neuroscience*, 31(40):14436–14449.
- Castañeda-Velázquez, H., Colunga-Rodríguez, C., De, M., Preciado-Serrano, L., Aldrete-Rodríguez, M. G., & Aranda-Beltrán, C. (2011). Estrés organizacional y factores psicosociales laborales asociados a salud mental en trabajadores de atención primaria. *Waxapa*, 3(5):80–88.
- Dhabhar, F.S. (2013). Psychological stress and immunoprotection versus immuno- pathology in the skin. *Clinical Dermatology*, 31(1):18-30.
- Deak, T., Quinn, M., Cidlowski, J.A., Victoria, N. C., Murphy, A.Z., & Sheridan, J.F. (2015). Neuroimmune mechanisms of stress: sex differences, developmental plasticity, and implications for pharmacotherapy of stress-related disease. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 18(4):367–380.
- Dielenberg, R. A., & McGregor, I. S. (2001). Defensive behavior in rats towards predatory odors: a review. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 25(7–8):597–609.
- Gaschler, M.M., & Stockwell, B.R. (2017). Lipid peroxidation in cell death. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 482:419–425.
- Grigoruță M., Vargas-Caraveo, A., Vázquez-Mayorga, E., Castillo-Michel, H.A., Díaz-Sánchez, A.G., Reyes-Herrera, J., Martínez-Martínez, A. (2018). Blood mononuclear cells as speculum of emotional stress analyzed by synchrotron infrared spectroscopy and a nootropic drug. *Spectrochimica Acta Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 204:475-483.
- López-Hernández, Y., Herrera-Van Oostdam, A.S., Toro-Ortiz, J.C., López, J.A., Salgado-Bustamante, M., Murgu, M., Torres-Torres, L.M. (2019). Urinary Metabolites Altered during the Third Trimester in Pregnancies Complicated by Gestational Diabetes Mellitus: Relationship with Potential Upcoming Metabolic Disorders. *International Journal of Molecular Science*, 20:1186.
- Lunec, J. (1990). Free Radicals: Their Involvement in Disease Processes. *Annals of Clinical Biochemistry: An International Journal of Biochemistry and Laboratory Medicine*, 27(3):173–182.

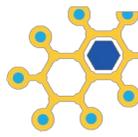
- Luo, X.-G., & Chen, S.-D. (2012). The changing phenotype of microglia from homeostasis to disease. *Translational Neurodegeneration*, 1:9.
- Maldonado-Moreno, K., Martell-Gaytán, R., Alvarado-Tenorio, B., Valero-Galván, J., Martínez-Martínez, A., Díaz-Sánchez, Ángel, & González-Fernández, R. (2018). Comparación de métodos de extracción de proteínas de cerebro y linfocitos de rata. *TECNOCENCIA Chihuahua*, 11(3):127-137.
- McCormick, C.M., Hodges, T.E., (2017). Stress, Glucocorticoids, and Brain Development in Rodent Models, in: Fink, G. (Ed.), *Stress: Neuroendocrinology and Neurobiology*. Academic Press, San Diego, pp. 197–206.
- McEwen, B.S. (2000). The neurobiology of stress: from serendipity to clinical relevance. *Brain Research*, 886:172-189.
- McEwen, B.S. (2005). Stressed or stressed out: what is the difference? *Journal of Psychiatry Neuroscience*, 30:315–8.
- Munhoz, C., García-Bueno, B., Madrigal, J., Lepsch, L., Scavone, C., Leza, J. (2008). Stress-induced neuroinflammation: mechanisms and new pharmacological targets. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 41:1037-1046.
- Niki, E. (2016). Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress? *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 595:19–24.
- Ong, L. K., Zhao, Z., Kluge, M., Walker, F. R., & Nilsson, M. (2017). Chronic stress exposure following photothrombotic stroke is associated with increased levels of Amyloid beta accumulation and altered oligomerisation at sites of thalamic secondary neurodegeneration in mice. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 37(4):1338–1348.
- Organización Internacional del Trabajo. (2016). *Estrés laboral*, 11.
- Pena, C.J., Bagot, R.C., Labonte, B., Nestler, E.J. (2014). Epigenetic signaling in psychiatric disorders. *Journal of Molecular Biology*, 426(20):3389-3412.
- Pino, P.A., & Cardona, A.E. (2011). Isolation of brain and spinal cord mononuclear cells using percoll gradients. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (48):2348.
- Sheth, C., McGlade, E., & Yurgelun-Todd, D. (2017). Chronic Stress in Adolescents and Its Neurobiological and Psychopathological Consequences: An RDoC Perspective. *Chronic Stress (Thousand Oaks, Calif.)*, 1:10.
- Veru, F., Laplante, D. P., Luheshi, G., & King, S. (2014). Prenatal maternal stress exposure and immune function in the offspring. *Stress*, 17(2):133–148.
- Xiao-Xing, H., Zhu-Yu, L., Jian, S., Rong, M., Rong-Hua, M., & Yi-An, Z. (2000). A comparative study of stress among University Faculty in China and Japan. *Higher Education*, 39(3):253–278.

Productos generados

- Recursos humanos: 6 tesis de licenciatura. Se encuentran en proceso 7 tesis de licenciatura y una tesis de maestría que está en la fase de revisión del manuscrito final, asociados al proyecto.
- Participación en congresos:
 - 1^{er} Congreso Internacional de Ciencias Químico Biológicas, Ciudad Juárez, Chihuahua, del 4 al 6 de noviembre del 2019: cinco participaciones de los estudiantes (se adjunta en el anexo los certificados de participación).

ANEXO A

Constancias de participación en congresos



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICAS BIOLÓGICAS
OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

A: Luisa Fernanda Durán Vega, Raquel González Fernández, Ada Marlen Vega Talamantes, Daniela Rebollar Valdéz, José Valero Galván y Alejandro Martínez Martínez

Por su participación en modalidad *cartel* titulado:

“CARACTERIZACIÓN DEL EFECTO DEL ESTRÉS PSICOLÓGICO CRÓNICO INDUCIDO EN EL PERFIL LIPÍDICO DEL HÍGADO Y GLÁNDULAS ADRENALES DE RATA”

Impartida en el 1^{er} Congreso Internacional de Ciencias Químico Biológicas realizado en Ciudad Juárez, Chihuahua del 4 al 6 de Noviembre del 2019.

“POR UNA VIDA CIENTÍFICA, POR UNA CIENCIA VITAL”



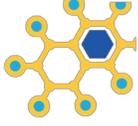
C.D. Salvador David Nava Martínez
Director del Instituto de Ciencias Biomédicas



Dr. José Alberto López Díaz
Jefe del Departamento de Ciencias Químico Biológicas



Dra. Coyolxauhqui Figueroa Batalla
Coordinadora del Comité Organizador



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ
INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICAS BIOLÓGICAS
OTORGA LA PRESENTE

CONSTANCIA

A: Diego Iván Estrada Vargas, Raquel González Fernández, Freyda Marvli Fierro Valdéz, Daniela Rebollar Valdéz, José Valero Galván y Alejandro Martínez Martínez

Por su participación en modalidad *cartel* titulado:

“CARACTERIZACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO EN PLASMA Y ERITROCITOS DE RATAS BAJO ESTRÉS PSICOLÓGICO CRÓNICO INDUCIDO”

Impartida en el 1^{er} Congreso Internacional de Ciencias Químico Biológicas realizado en Ciudad Juárez, Chihuahua del 4 al 6 de Noviembre del 2019.

“POR UNA VIDA CIENTÍFICA, POR UNA CIENCIA VITAL”



C.D. Salvador David Nava Martínez
Director del Instituto de Ciencias Biomédicas



Dr. José Alberto López Díaz
Jefe del Departamento de Ciencias Químico Biológicas

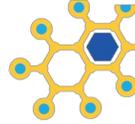


Dra. Coyolxauhqui Figueroa Batalla
Coordinadora del Comité Organizador





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ
 INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
 DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICAS BIOLÓGICAS
 OTORGA LA PRESENTE



CONSTANCIA

A: Ana Yahaira Castillo Ávila, Raquel González Fernández, Jorge López Méndez, José Valero Galván, Alejandro Martínez Martínez

Por su participación en modalidad *cartel* titulado:

"EVALUACIÓN DEL PERFIL LIPÍDICO EN HÍGADO Y CEREBRO DE RATAS BAJO ESTRÉS EPISÓDICO AGUDO INDUCIDO POR OLORES A DEPREDADOR"

Impartida en el 1^{er} Congreso Internacional de Ciencias Químico Biológicas realizado en Ciudad Juárez, Chihuahua del 4 al 6 de Noviembre del 2019.

"POR UNA VIDA CIENTÍFICA, POR UNA CIENCIA VITAL"

C.D. Salvador David Nava Martínez
 Director del Instituto de Ciencias Biomédicas

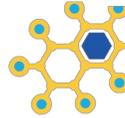
Dr. José Alberto López Díaz
 Jefe del Departamento de Ciencias Químico Biológicas

Dra. Coyolxauhqui Figueroa Batalla
 Coordinadora del Comité Organizador

ICB



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ
 INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
 DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICAS BIOLÓGICAS
 OTORGA LA PRESENTE



CONSTANCIA

A: Gabriel Efraín Sosa Hernández y Raquel González Fernández

Por su participación en modalidad *cartel* titulado:

"ANÁLISIS DEL PERFIL PROTEICO MITOCONDRIAL DE CÉLULAS HEPÁTICAS DE RATA BAJO ESTRÉS PSICOLÓGICO"

Impartida en el 1^{er} Congreso Internacional de Ciencias Químico Biológicas realizado en Ciudad Juárez, Chihuahua del 4 al 6 de Noviembre del 2019.

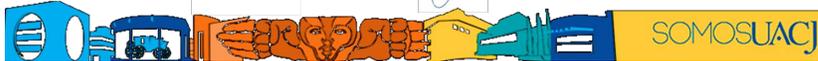
"POR UNA VIDA CIENTÍFICA, POR UNA CIENCIA VITAL"

C.D. Salvador David Nava Martínez
 Director del Instituto de Ciencias Biomédicas

Dr. José Alberto López Díaz
 Jefe del Departamento de Ciencias Químico Biológicas

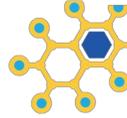
Dra. Coyolxauhqui Figueroa Batalla
 Coordinadora del Comité Organizador

ICB





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE CIUDAD JUÁREZ
 INSTITUTO DE CIENCIAS BIOMÉDICAS
 DEPARTAMENTO DE CIENCIAS QUÍMICAS BIOLÓGICAS
 OTORGA LA PRESENTE



CONSTANCIA

A.: Daniela Rebolgar Valdez, Mariana Grigoruta, Alejandro Martínez Martínez, Naun Lobo Galo, Eliel Ruiz May, José Valero Galván y Raquel González Fernández

Por su participación en modalidad *oral* titulado:

“VALIDACIÓN DE INDUCCIÓN A ESTRÉS EN UN MODELO MURINO POR OLOR A DEPREDADOR”

Impartida en el 1^{er} Congreso Internacional de Ciencias Químico Biológicas realizado en Ciudad Juárez, Chihuahua del 4 al 6 de Noviembre del 2019.

“POR UNA VIDA CIENTÍFICA, POR UNA CIENCIA VITAL”

ICB

C.D. Salvador David Nava Martínez
 Director del Instituto de Ciencias Biomédicas

Dr. José Alberto López Díaz
 Jefe del Departamento de Ciencias Químico Biológicas

Dra. Coyolxauhqui Figueroa Batalla
 Coordinadora del Comité Organizador

