

**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)

En la actualidad, el estrés psicológico se ha convertido en una preocupación para la salud mental, que se ha multiplicado en los dos últimos años debido a la situación actual. El estrés psicológico, que se produce cuando se padece de forma crónica, provoca una respuesta fisiológica que puede provocar daños a nivel celular, habiéndose relacionado con el envejecimiento, y algunas patologías que incluyen las enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes, cardiovasculares, cáncer, diabetes y obesidad, aunque no está claro cómo se relacionan estas patologías con el estrés psicológico. Una herramienta molecular de gran utilidad son las ciencias ómicas, como la proteómica y la metabolómica, que se encargan de proporcionar una caracterización holística de los procesos moleculares que tienen lugar en la célula en un momento determinado. En este reporte final se describe los resultados relevantes de los estudios realizados en el proyecto cuyo objetivo fue la caracterización de los cambios en el proteoma y metaboloma de diferentes órganos y/o células pertenecientes al 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):

Today, psychological stress has become a mental health concern, which has multiplied in the last two years due to the current situation. Psychological distress, which occurs when it is suffered chronically, causes a physiological response that can cause damage at the cellular level, having related to aging, and pathologies that include neurodegenerative, autoimmune, cardiovascular diseases, cancer, diabetes, and obesity. However, it is not evident how these pathologies are related to psychological distress. A useful molecular tool is the omics sciences, such as proteomics and metabolomics, being responsible for providing a holistic characterization of the molecular processes, which take place in the cell at a given time. This final report describes the relevant results of the studies carried out in the project whose aim was the characterization of the proteome and metabolome changes from different organs and/or cells belonging to the neuroendocrine system and the immune system associated with the psychological distress induced in a murine model by predator odor.

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

Usuarios potenciales (del proyecto de investigación)

Reconocimientos

Se le agradece a la Dra. Yamilé López de la Unidad Académica de Ciencias Biológicas, CONACyT-Universidad Autónoma de Zacatecas (Zacatecas) y al Dr. Eliel Ruiz May de la Red de Estudios Moleculares Avanzados del Instituto de Ecología A.C. (INECOL) (Xalapa, Veracruz) por su apoyo en los análisis metabolómicos y proteómicos realizados, respectivamente, y a la Universidad Autónoma de Ciudad Juárez por el apoyo con la infraestructura para la realización de este proyecto. También se le agradece a los estudiantes de pregrado Jorge Luis López Méndez, Ana Yahaira Castillo Ávila, 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, Paola Lizbeth Castillo Lozano, Lesley Sujehy Chávez Villalobos, Eric Alfredo Ronquillo Silva, Daniela Ulloa Mota, Manuel Jesús Chávez Rodríguez, Brenda Yesenia Aguirre Salas, Edgar Fernando Ceballos Pichardo, Naomi Ramos Escobedo y Uriel Enrique González Barrientos, y a los estudiantes de maestría Daniela Rebollar Valdez y Gabriel Efrain Sosa Hernández por su colaboración en la realización de este proyecto.

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, el estrés psicológico se considera una cuestión de salud mundial y que se ha acrecentado debido a la situación actual de los dos últimos años por la pandemia provocada por el SARS-Cov-2. Varios estudios han reportado que el 80% de las personas sufren estrés cotidiano (Castañeda-Velázquez *et al.*, 2011; Xiao-Xing *et al.*, 2000) y en México, entre el 75% y el 90% de los trabajadores sufren de estrés psicológico (Organización Internacional del Trabajo, 2016). El estrés se va incrementando dentro de la población, impactando en todos los ámbitos de la sociedad, convirtiéndose así en un problema de salud pública. Esto hace imprescindible realizar estudios para esclarecer los mecanismos moleculares que originan el daño que sufre el organismo cuando está sometido a estrés psicológico crónico.

El estrés psicológico se puede clasificar, según el efecto que causa en el organismo, en eustrés o estrés positivo, el cual nos ayuda a afrontar los problemas a los que el humano hace frente, en donde todas las funciones del organismo trabajan juntas para tratar de optimizar y superar las dificultades, por lo que es beneficioso; y el diestrés o estrés negativo, en donde los largos periodos de exposición origina en el organismo un desequilibrio oxidante provocando el estrés oxidativo (Niki, 2016). Por otra parte, según la persistencia de la exposición, el diestrés se clasifica en agudo, episódico o crónico.

El diestrés psicológico origina como respuesta fisiológica final un incremento de especies reactivas de oxígeno (ERO) producidas en la respiración celular, a causa de la respuesta de lucha o huida

activada por el cortisol y la epinefrina, que son llamadas como las hormonas del estrés. El organismo posee mecanismos de defensa que combaten este estrés oxidativo para mantener la homeostasis redox; sin embargo, cuando el organismo no puede contrarrestar dicho aumento, las ERO provocan daño oxidativo a biomoléculas como el ADN, las proteínas y los lípidos, provocando así daño celular (Niki, 2016). Este daño celular y se ha asociado tanto a procesos fisiológicos como el envejecimiento como a patologías que incluyen enfermedades neurodegenerativas, autoinmunes, cardiovasculares, cáncer, diabetes y obesidad.

Las ciencias ómicas, como la proteómica y la metabolómica, son herramientas que permiten el estudio holístico de moléculas en un momento determinado y de las relaciones entre ellas. Por tanto, estas plataformas posibilitan el estudio de interacciones más complejas en los sistemas biológicos, para progresar en el entendimiento de los mecanismos fisiopatológicos, favoreciendo la identificación de nuevos biomarcadores moleculares (González-Fernández et al., 2021). En consecuencia, se proporciona una visión global de lo que acontece en un tipo de célula, tejido, órgano u organismo ante un proceso molecular determinado, como lo es la exposición a un diestrés psicológico, para así entender la respuesta originada por el organismo y poder reprimir las consecuencias fisiológicas provocadas y que conducen a las patologías nombradas anteriormente.

Por todo esto, el propósito de este proyecto fue caracterizar los cambios en el proteoma y metaboloma de órganos y/o células pertenecientes al sistema neuroendocrino y sistema inmune, asociados al estrés psicológico inducido en un modelo murino por olor a depredador.

2. PLANTEAMIENTO

El estrés psicológico es una adecuación biológica de la reacción evolutiva de atacar o huir, que impulsa numerosas respuestas fisiológicas y cambios en un sistema biológico, en las que están involucrados los sistemas nervioso, endocrino e inmune (Abe et al., 2007; Dhabbar, 2013; Pena et al., 2014). Dicha respuesta natural aparece ante adversidades o cambios en el entorno que rodea al individuo y que sirve para atender y vencer a dichas amenazas (McEwen, 2005). Un estresor es el estímulo externo que perturba el equilibrio homeostático celular y que tiene la facultad de provocar respuestas tanto conductuales como fisiológicas (McEwen, 2000). Si la exposición a estos estresores es crónica conduce a efectos perjudiciales, ya que origina en el Sistema Nervioso Central (SNC) estímulos perjudiciales que repercuten en su función de proteger o reparar la homeostasis, provocando una respuesta inflamatoria en el cerebro mediada por neuropéptidos, hormonas y citocinas (McCormick & Hodges, 2017; Veru et al., 2014; Munhoz et al., 2008).

El distrés psicológico se ha relacionado con desórdenes psiquiátricos como la ansiedad, la depresión, el abuso de sustancias, trastornos en la personalidad y el trastorno de estrés postraumático (Sheth et al., 2017). Además, agrava la neurodegeneración debido a la intensa activación de la microglía en el cerebro (Carrol et al., 201; Ong et al., 2017).

El eje hipotalámico-hipofisiario-adrenal (HHA) es un eje neuroendocrino que se activa en reacción a un estresor, estimulándose la secreción de numerosas de señales neuroinmunes, que provocan cambios conductuales y fisiológicos que impulsan la supervivencia a corto plazo (Deak et al., 2015). El estrés psicológico estimula la activación del eje HHA, a través del cual se secretan una serie de hormonas de forma secuencial, como el cortisol y la epinefrina, conocidas como las hormonas del estrés, las cuales van a activar la respuesta de lucha o huida. Dicha respuesta origina el incremento de la frecuencia respiratoria en el organismo para aumentar la tasa de respiración celular para la obtención de más energía, lo que implica el aumento de la producción de ERO, conduciendo a la oxidación de biomoléculas como el ADN, proteínas y lípidos. Esta oxidación puede afectar a la funcionalidad biológica de la molécula o provocar reacciones en cadena que perjudiciales para la célula, lo que puede derivar en ocasiones a diversas patologías. El estrés oxidativo se origina cuando existe un desequilibrio entre las especies oxidantes (ERO) y los mecanismos antioxidantes de defensa celular, en favor de las primeras, provocando entonces el daño molecular (Sies, 2018).

Uno de los procesos más nocivos que ocurre debido al exceso de radicales libres es la peroxidación lipídica, la cual daña a los ácidos grasos poliinsaturados de los fosfolípidos de las membranas biológicas, provocando la disgregación de las membranas biológicas y, por tanto, conlleva a la muerte celular (Gaschler & Stockwell, 2017).

El sistema inmune es el sistema de defensa que controla la mayor parte de los agentes patogénicos que llegan al organismo. Actualmente, se considera que el sistema inmunológico es un órgano de difusión sensorial que opera junto con el sistema neuroendocrino para conservar la homeostasis en el organismo, existiendo así interacciones entre el sistema nervioso central, endocrino e inmunológico (Bilbo & Schwarz, 2012). Durante las respuestas inmunológicas, en el cerebro se suceden procesos comparables a los que tienen lugar a nivel de periferia, impulsando la producción de células inmunes como la microglía, que secretan citoquinas y otras moléculas en respuesta a cambios en la homeostasis de forma semejante a como ocurre en los linfocitos del sistema inmunológico periférico (Bilbo & Schwarz, 2012). Las células de la microglía forman parte de la primera línea de defensa en el sistema nervioso central, ya que se encargan de eliminar cuerpos extraños y desechos celulares producidos en la apoptosis y muerte celular y participan activamente en procesos patológicos mediante la síntesis de citoquinas y otras moléculas proinflamatorias en respuesta a perturbaciones en la homeostasis de forma semejante a las células inmunes periféricas (Bilbo & Schwarz, 2012; Luo & Chen, 2012).

Por todo esto, conseguir un panorama 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 entender 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 (González-Fernández et al., 2021).

Para llevar a la práctica simulaciones de los cambios conductuales y biológicos ocasionados por la exposición a situaciones de distrés, 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 utilizaron ratas (*Rattus norvegicus*) macho Sprague Dawley de entre 8-10 semanas de edad, con un peso entre 190-240 g. Los animales se mantuvieron en ciclo de luz-oscuridad de 12 horas en condiciones 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= 6-8, 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 (González-Fernández et al., 2021), adaptado de (Grigoruță et al., 2018; Dielenberg & McGregor, 2001), que se basa en la exposición de la rata al olor de un depredador natural como es el gato.

Se dio cumplimiento con los estándares relacionados con el cuidado y uso de animales de laboratorio que se establecen en la NOM-062-ZOO-1999 y cuyo protocolo 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 (González-Fernández et al., 2021).

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 extrajo la sangre por punción cardiaca. 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 y riñones. Los órganos (excepto el cerebro) se conservaron a -80°C hasta su posterior estudio. Los residuos biológicos generados se desecharon 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 metabolómico 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 metabolómico 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 metabolómicos, 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 metabolómicos, 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 ($p < 0.05$), FDR (False Discovery Rate, 1%) y análisis estadísticos discriminantes.

4. RESULTADOS

Mediante el análisis proteómico, se logró identificar un total de 1256 y de 783 proteínas en las células de microglía y en leucocitos, respectivamente. Tras realizar la cuantificación de la abundancia de estas proteínas, se tomó en cuenta un cambio en la abundancia del 20% entre las proteínas del grupo con estrés y el grupo control. Así, en el caso de la microglía se encontraron 110 proteínas que aumentaron significativamente en el grupo con estrés, mientras que 127

proteínas disminuyeron. En el caso de los leucocitos, se encontró que 146 proteínas aumentaron significativamente en el grupo con distrés y 212 disminuyeron su abundancia. El análisis de componentes principales mostró una separación clara en el componente 1 de las tres réplicas analizadas del grupo control y del grupo con distrés tanto en las células inmunes de la microglía como de las de sangre periférica, lo que indicó que la inducción del distrés varió la abundancia de las proteínas detectadas en ambos tipos celulares. El análisis funcional de las proteínas estudiadas mostró que en la microglía hubo un aumento en las proteínas que participan en procesos relacionados con el sistema inmune innato y la migración de células gliales y una disminución de otras relacionadas con la protección contra el estrés oxidativo, entre otras. En el caso de las células inmunes de sangre periférica, se observó una disminución en abundancia de proteínas relacionadas con la respuesta inmune innata y con la migración celular y un aumento de proteínas que participan en la reorganización del citoesqueleto, entre otras.

Con respecto al análisis metabolómico de los lípidos del plasma, se detectaron 46 moléculas lipídicas, de las cuales se identificaron cuatro lípidos con un cambio significativo en la abundancia entre el grupo con distrés y el grupo control. Tanto el análisis discriminante de regresión de mínimos cuadrados parciales (sPLS-DA) como el de proyecciones ortogonales de estructuras latentes (OPLS-DA) lograron separar las muestras de plasma de ambos grupos en la componente 1, lo cual indica una diferencia en el perfil lipídico del plasma entre los dos grupos.

También, se está a la espera de los resultados del análisis proteómico de las mitocondrias de hígado y de muestras de corazón y riñón para caracterizar los cambios en el proteoma entre el grupo de ratas sometidos a distrés y el grupo control.

5. CONCLUSIONES

El uso de la proteómica logró obtener una visión global de los cambios proteicos producidos en las células inmunes del cerebro y de sangre periférica por el efecto del distrés psicológico, así como de las interacciones entre las proteínas de interés. Tanto la proteómica como la metabolómica revelaron que existe un perfil proteico y lipídico diferencial entre el grupo de animales sometidos al distrés y el grupo control, al igual que se consiguió identificar posibles biomarcadores proteicos y lipídicos detectados por el efecto del distrés psicológico en las células inmunes y en el plasma, respectivamente, lo que abre la posibilidad de plantear nuevas hipótesis para estudios futuros.

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 immunopathology 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.

González-Fernández R., Grigoruță M., Chávez-Martínez S., Ruiz-May E., Elizalde-Contreras J.M., Valero-Galván J., Martínez-Martínez A. Liver proteome alterations in psychologically distressed rats and a nootropic drug. *PeerJ*. 2021 May 19;9:e11483.

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:

- 20 tesis de licenciatura, de las cuales 17 son monografías debido a se tuvieron que cambiar por la situación de la pandemia y 3 son tesis de investigación. De éstas 16 ya fueron finalizadas y 6 se encuentran en proceso.

Programa	Alumno(a)	Título (tipo)	Fecha finalización
Lic. Química	Jorge Luis López Méndez	La importancia de los lípidos del cerebro y del uso de la lipidómica en estudios moleculares en cerebro relacionados con el estrés psicológico (monografía)	Mayo 2020
Lic. Química	Ana Yahaira Castillo Avila	El uso de la lipidómica para la evaluación del efecto del estrés psicológico en el hígado en modelos murinos (monografía)	Mayo 2020
Lic. Química	Carolina Almanza Reyes	Cortisol como biomarcador de estrés psicológico (monografía)	Noviembre 2020
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Luisa Fernanda Durán Vega	Efecto del estrés psicológico crónico en los lípidos del hígado (monografía)	Noviembre 2020
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Ada Marlen Vega Talamantes	Utilización de la metabolómica en el estudio de la funcionalidad de las glándulas suprarrenales en condiciones de estrés psicológico (monografía)	Mayo 2021
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Freyda Marylli Fierro Valdez	El uso de la lipidómica en enfermedades neuropsiquiátricas (monografía)	Mayo 2021
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Diego Iván Estrada Vargas	Análisis del perfil lipídico en plasma de ratas inducidas a estrés psicológico crónico (tesis de investigación)	Mayo 2021
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	María Julissa Barco Aguilera	Efecto del estrés psicológico crónico en el sistema inmune (monografía)	Mayo 2021
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	María Elena Almendra Lagunés	El uso de la proteómica para la evaluación del efecto del estrés psicológico en eritrocitos (monografía)	Noviembre 2021
Lic. Química	Karen Denisse Delgadillo Briones	Efecto del estrés psicológico sobre el proteoma del hígado (monografía)	Mayo 2021
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Lesley Sujehy Chávez Villalobos	Efecto del estrés oxidativo en patologías renales (monografía)	Noviembre 2021
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Paola Lizbeth Castillo Lozano	Efectos fisiopatológicos del estrés psicológico en el corazón (monografía)	Noviembre 2021
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Michelle Alejandra Moreno Enriquez	Efecto del estrés psicológico en la funcionalidad de las glándulas adrenales (monografía)	Noviembre 2021
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Eric Alfredo Ronquillo Silva	Repercusiones negativas del estrés psicológico en la reproducción masculina (monografía)	Noviembre 2021

Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Jesús Manuel Chávez Rodríguez	Efecto del estrés psicológico crónico en la funcionalidad de la glándula tiroides (monografía)	En proceso
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Daniela Ulloa Mota	Efectos del estrés psicológico en las proteínas plasmáticas (monografía)	En proceso
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Brenda Yesenia Aguirre Salas	Estudio de la implicación del estrés psicológico en el desarrollo de la hipertensión arterial y diabetes mellitus tipo 2 (monografía)	En proceso
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Edgar Fernando Ceballos Pichardo	Estudio de la relación entre el efecto del estrés psicológico y el daño celular ocasionado por la peroxidación lipídica (monografía)	En proceso
Lic. en Biología	Naomi Ramos Escobedo	Efecto del estrés psicológico crónico en la funcionalidad del corazón por medio de análisis proteómicos en modelo murino por exposición al aroma del depredador (tesis de investigación)	En proceso
Lic. Químico Farmacéutico Biologo	Uriel Enrique González Barrientos	Efecto del estrés psicológico crónico en el proteoma del riñón de ratas macho (tesis de investigación)	En proceso

- 2 tesis de maestría, de las cuales una ya está finalizada.

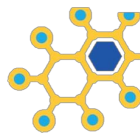

Programa	Alumno(a)	Título	Fecha finalización
M. en C. Orientación Genómica	Daniela Rebollar Valdez	Efecto del estrés psicológico en el proteoma de las células de la microglía e inmunes de sangre periférica	Diciembre 2021
M. en C. Orientación Genómica	Gabriel Efraín Sosa Hernández	Análisis proteómico mitocondrial de hígado en ratas bajo distrés psicológico	En proceso

– Participación en congresos:

- 1^{er} Congreso Internacional de Ciencias Químico Biológicas, Ciudad Juárez, Chihuahua, del 4 al 6 de noviembre del 2019: cuatro 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

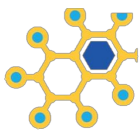




Por su participación en modalidad *cartel* titulado:

"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.

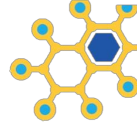
"POR UNA VIDA CIENTÍFICA, POR UNA CIENCIA VITAL"

 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 Yahirra 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 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”

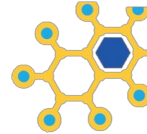
C.D. Salvador David Nava Martínez
Director del Instituto de Ciencias Biomédicas

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: : 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”

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

