



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

UNIDAD XOCHIMILCO

DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD

LICENCIATURA EN MEDICINA

**PAPEL DE PDGFR α COMO MODULADOR DE LA FIBROSIS RENAL
INDUCIDA POR INFLAMACIÓN**

M.P.S.S. LARIOS OROZCO EMILIANO

MATRICULA: 2153060954

ASESOR INTERNO: DRA. AIDA HAMDAN PARTIDA No. Económico 26343

ASESOR EXTERNO: DRA. FLORENCIA ROSETTI SCIUTTO. Cédula 4933260

ENERO 2022

INDICE

INTRODUCCIÓN.....	4
CAPÍTULO I.....	6
PAPEL DE PDGFRα COMO MODULADOR DE LA FIBROSIS RENAL INDUCIDA POR INFLAMACIÓN.....	6
1.1 Planteamiento del problema.....	6
1.2 Justificación.....	6
1.3 Marco teórico.....	7
Lupus eritematoso generalizado.....	7
Fisiopatología.....	9
Factores genéticos.....	10
Factores ambientales.....	11
Factores hormonales.....	11
Sistema immune.....	11
Daño tisular.....	13
Nefritis lúpica.....	14
Factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFs).....	20
1.4 Objetivo general.....	21
1.5 Objetivos Específicos.....	21
1.6 Hipótesis.....	21
1.7 Metodología.....	21
1.7.A. Tipo de estudio.....	22
1.7.B. Población.....	22
1.7.C. Variables.....	22
1.7.E. Material y métodos.....	22
1.8 Resultados: cuadros y gráficas.....	24
1.9 Análisis de resultados.....	24
1.10 Conclusiones de la investigación.....	24
1.11 Bibliografía.....	24
CAPITULO II.....	28
CAPITULO III.....	29
1. Recursos y servicios de salud.....	29
1.2 Infraestructura de la Secretaría de salud.....	30
1.3 Programas de salud.....	30

1.4 Recursos humanos	31
CAPITULO IV	32
1. Productividad.....	32
CAPITULO V	33
1.1 En relación con su formación como persona	33
1.2 En relación con su formación profesional.....	34
1.3 En relación con su aportación a la comunidad.....	35
1.4 En relación con su institución educativa.....	36

INTRODUCCIÓN

El lupus eritematoso sistémico es una enfermedad autoinmune crónica de origen desconocido que tiene la capacidad de afectar cualquier órgano del cuerpo, debido a esto, las manifestaciones clínicas son muy heterogéneas por lo que diagnosticarlo es todo un reto para el personal médico. Es una de las enfermedades autoinmunes más frecuentes en el mundo con un considerable riesgo de muerte a pesar de la disminución de la mortalidad en los pacientes en las últimas décadas; esto se debe a que a la larga esta enfermedad conlleva a muchas complicaciones entre las que el aumento del riesgo cardiovascular y el deterioro de la función renal son de los factores más importantes para disminuir la supervivencia a 5 años del diagnóstico. Comúnmente afecta más a mujeres en edad reproductiva que a los hombres, aunque también se ha descrito el desarrollo de la enfermedad en los extremos de la vida.

Debido a su heterogeneidad, se ha propuesto que diversos factores intrínsecos y extrínsecos juegan un papel importante en la pérdida de la tolerancia inmune y en el desarrollo de la autoinmunidad. Todos estos factores conjugados conllevan a aberraciones en la expresión de diversas moléculas y vías de señalización que son fundamentales para desencadenar la respuesta inmune innata y adaptativa. Se sabe que el reconocimiento y detección de material nuclear de las células es clave para activar el sistema inmune y generar autoinmunidad, hasta la fecha todavía no se conoce bien la patogenia de la enfermedad ni los mecanismos que provoquen una pérdida de la tolerancia y promuevan una respuesta inmune errada y sostenida, algunos elementos clave que se conocen son la generación de IFN tipo 1 por células plasmáticas y células B autorreactivas, la proliferación y activación de células B generadoras de autoanticuerpos mediada por células T CD4+, alteraciones en el receptor de células T y receptores Fc que conllevan a una respuesta más fuerte ante la presentación de antígeno-anticuerpo, entre otros.

Los autoanticuerpos son capaces de formar complejos inmunes que se depositan en diversos tejidos del cuerpo ya que se unen al material nuclear de las células o sus residuos, además desencadena una respuesta inflamatoria *in situ* y promueven la atracción de otro tipo de células proinflamatorias. En el riñón estos ICs se depositan en el mesangio y en el endotelio provocando daño constante en el glomérulo, clínicamente esto se traduce en deterioro en la función renal que desencadena diversas complicaciones, a esto se le conoce como nefritis lúpica (NL). La gran mayoría de los pacientes presentan manifestaciones renales dentro de los primeros 5 años del diagnóstico, aproximadamente el 30% desarrolla NL y de estos una tercera parte desarrolla enfermedad crónica terminal (ERCT). Para evitar llegar a la ERCT los tratamientos actuales están enfocados en dosis altas de inmunosupresores para atenuar el daño en el riñón y preservar la función renal el mayor tiempo posible, aún así muchos pacientes no responden al tratamiento, esto nos da a entender que es necesario conocer bien los mecanismos celulares y genéticos involucrados en la patogenia de la NL para crear nuevas estrategias terapéuticas.

La pérdida de la función renal en la NL es el resultado de una respuesta inflamatoria crónica mediada por los ICs que culmina en el reemplazo de tejido renal por tejido fibrótico. Durante el daño tisular constante hay un aumento en la expresión de moléculas que se encargan de la reparación del tejido dañado a través del aumento en la producción de la matriz extracelular (ECM), a la larga la sobreexpresión de estas moléculas conlleva a alteraciones en la producción de ECM y aumento en la generación de miofibroblastos, esto promueve el desarrollo de fibrosis en el tejido. El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) se encuentra dentro de estas moléculas que pudieran modular la fibrosis en la NL, ya que se ha visto una alta expresión de esta molécula en el riñón ante estímulos inflamatorios junto con sus receptores α y β , aún no se conoce bien el papel que juega el receptor α del PDGF (PDGFR α) pero en diversos estudios se ha visto una alta expresión de este receptor en células renales. En este trabajo analizamos el papel del receptor α del PDGF (PDGFR α) en el riñón ante estímulos inflamatorios mediados por complejos inmunes y si su expresión modula el desarrollo de fibrosis en modelos murinos de nefritis lúpica.

CAPÍTULO I

INVESTIGACIÓN

PAPEL DE PDGFR α COMO MODULADOR DE LA FIBROSIS RENAL INDUCIDA POR INFLAMACIÓN

1.1 Planteamiento del problema

El lupus eritematoso sistémico es la enfermedad autoinmune con mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial, afecta en una relación 4:1 a mujeres en edad reproductiva, aunque es más agresiva en los hombres. Al ser una enfermedad tan heterogénea, se ha tomado como el modelo base para la investigación de la autoinmunidad, prácticamente esta enfermedad puede afectar cualquier órgano del cuerpo por lo que sus manifestaciones clínicas son muy heterogéneas. Uno de los órganos más afectados es el riñón al desarrollar nefritis lúpica, aproximadamente más del 80% de los pacientes desarrollarán manifestaciones renales a los 5 años del diagnóstico y el 30-40% desarrollará enfermedad renal crónica en los primeros 5 años. La nefritis lúpica se caracteriza por el depósito de complejos inmunes en el mesangio, esto activa células y vías de señalización proinflamatorias que promueven el daño constante al glomérulo; a la larga este daño crónico culmina en fibrosis y por lo tanto pérdida de la función renal. Actualmente los tratamientos empleados en la nefritis lúpica están enfocados en disminuir la respuesta inflamatoria o retrasar el daño por medio de altas dosis de corticoesteroides, a pesar del tratamiento muchos pacientes terminan por desarrollar enfermedad renal crónica. Esto nos da entender que aún no conocemos bien fisiopatología de la nefritis lúpica y que podrían existir diversos factores genéticos y moleculares aún no conocidos que tengan un papel fundamental en el desarrollo de fibrosis y pérdida de función del riñón, a pesar del tratamiento. Esto podría ser de gran ayuda para entender mejor la enfermedad y crear nuevas estrategias terapéuticas enfocadas a eliminar los factores pro-fibróticos y conservar la función a largo plazo. (1, 46).

1.2 Justificación

Los factores derivados de plaquetas (PDGFs) son una familia de factores de crecimiento que se expresan en todas las células del cuerpo, tiene un papel fundamental en la organogénesis durante el desarrollo embrionario y la reparación de tejidos. Los receptores de los PDGFs son tirosina quinasa acoplados a la membrana celular, existen dos homodímeros (α y β) y un heterodímero ($\alpha\beta$). Se ha visto una elevada expresión de estos receptores en el desarrollo de fibrosis pulmonar, cardíaca y renal, y en diferentes tipos de cáncer. En la nefritis lúpica se ha visto una alta expresión de PDGFR β en el mesangio y el endotelio, en cuanto al PDGFR α en un estudio realizado por *Chung et.al.* se observó una alta expresión de este receptor en inmunohistoquímicas renales de pacientes con lupus y que estos pacientes tenían una mayor expresión del gen *PDGFRA* cuya función es codificar el polipéptido del receptor α . Parece ser que la expresión y actividad de PDGFR α tiene un papel fundamental en la respuesta del riñón ante estímulos inflamatorios persistentes al promover el desarrollo de fibrosis y, por lo tanto, el deterioro de la función renal. Conocer mejor la manera en que

esta molécula favorece el desarrollo de fibrosis permitirá crear nuevos enfoques terapéuticos para limitar el daño renal.

1.3 Marco teórico

Lupus eritematoso generalizado

El lupus eritematoso generalizado (LEG) es una enfermedad crónica autoinmune de evolución y pronóstico variable, que se caracteriza por la presencia de episodios de recurrencia y remisión que puede afectar cualquier órgano o sistema, dando como resultado manifestaciones clínicas muy heterogéneas (1). Típicamente esta enfermedad afecta principalmente a mujeres en edad reproductiva y menopaúsicas, también puede desarrollarse durante la infancia o en la adultez mayor, pero se presenta en menor frecuencia, aunque la prevalencia e incidencia es mucho mayor en el género femenino, el género masculino es más susceptible a desarrollar un cuadro clínico más severo y menor sobrevida (2). Debido su alta mortalidad, es muy importante el diagnóstico oportuno de esta enfermedad para prevenir el mayor daño posible a órganos vitales.

Aunque la sobrevida a 10 años del LEG mejoró durante la segunda mitad del siglo XX, del 60% en 1950 a más del 90% en 1980, sigue estando asociado a un alto riesgo global de mortalidad prematura, principalmente por el aumento al riesgo de enfermedad cardiovascular. El total de pacientes, la edad de inicio y la mortalidad varía entre países. Los mejores datos epidemiológicos hasta la fecha provienen de Norte América y países de la Unión Europea (3). La incidencia anual en Estados Unidos es de 2 a 7.6 por cada 100,000 personas y la prevalencia varía entre 19 a 159 por cada 100,000 personas (4, 5). En México no se cuenta con un registro nacional (6), tiene poco tiempo que se ha empezado a desarrollar un sistema de registro a cargo de un equipo multidisciplinario de investigadores de la Universidad Nacional Autónoma Metropolitana (UNAM). El LEG es más común en mujeres que en hombres, sobre todo en edad reproductiva en un rango de 3:1 (7), y también varía entre grupos étnicos siendo los de mayor riesgo aquellas personas de ascendía africana, nativa americana y nativa australiana (8, 9). Se ha visto que las personas pertenecientes a estas etnias presentan mayor riesgo de desarrollar lupus a edad más tempranas y mayor riesgo de nefritis lúpica, así como complicaciones relacionadas a ésta y por lo tanto mayor mortalidad. (10, 11, 12). También se ha reportado mayor prevalencia en la población china.

Debido a la gran cantidad de manifestaciones clínicas y datos serológicos, hacer el diagnóstico es todo un reto ya que los pacientes pueden debutar con fallo a órganos vitales o con síntomas inespecíficos de manera inconstante. Debido a eso, se han intentado crear diferentes criterios diagnósticos por diferentes asociaciones, los más aceptados son los criterios de la ACR/EULAR 2019 (13) (tabla 1). Además, se han creado scores para medir la actividad de la enfermedad al momento (SLEDAI) y el daño acumulado a lo largo del tiempo para valorar el riesgo de mortalidad (SLICC).

Tabla 1. Criterios de clasificación de LEG de la ACR/EULAR 2019. (Tomada y modificada de Aringer M et al. 2019)

CRITERIOS ACR/EULAR 2019	
Criterio de entrada: ANA+ a título $\geq 1:80$ realizado en células HEp2 o equivalente. <ul style="list-style-type: none"> • Ausente: no clasificable como LES. • Presente: aplicar los criterios adicionales. 	
Criterios en categorías clínicas	Puntos
Constitucional Fiebre	2
Hematológicos Leucopenia Trombocitopenia Hemólisis autoinmune	3 4 4
Neuropsiquiátricos Delirio Psicosis Convulsiones	2 3 5
Mucocutáneos Alopecia no cicatricial Úlceras orales Lupus cutáneo subagudo o discoide Lupus cutáneo agudo	2 2 4 6
Serosos Derrame pleural o pericárdico Pericarditis aguda	5 6
Musculoesqueléticos Sinovitis en al menos dos articulaciones	6
Renales Proteinuria > 500 mg/24 h Biopsia renal con nefritis lúpica clase II o V Biopsia renal con nefritis lúpica clase III o IV	4 8 10
Criterios en categorías inmunológicas	Puntos
Anticuerpos antifosfolípido Anticuerpos anti-cardiolipina o Anticuerpos anti- $\beta 2$ GP1 o Anticoagulante lúpico	2
Complemento C3 bajo o C4 bajo C3 bajo y C4 bajo	3 4
Anticuerpos específicos de LEG Anticuerpos anti-dsDNA o Anticuerpos anti-Smith	6
Para cumplir los criterios de clasificación de LES se requiere ≥ 1 criterio clínico y ≥ 10 puntos	

Fisiopatología

La etiología del LEG aún es desconocida, se sabe que tanto el sistema inmunológico innato como adaptativo responden de manera inapropiada a partículas de ácidos nucleicos celulares endógenos, generando anticuerpos antinucleares (ANAs), pero no todas las personas que presentan ANAs desarrollan LEG. Además, debido a la heterogeneidad de la enfermedad se sugiere que dentro de la patogenia participan diversos factores extrínsecos e intrínsecos, principalmente los factores genéticos, que contribuyen al desarrollo de la enfermedad (figura 1).

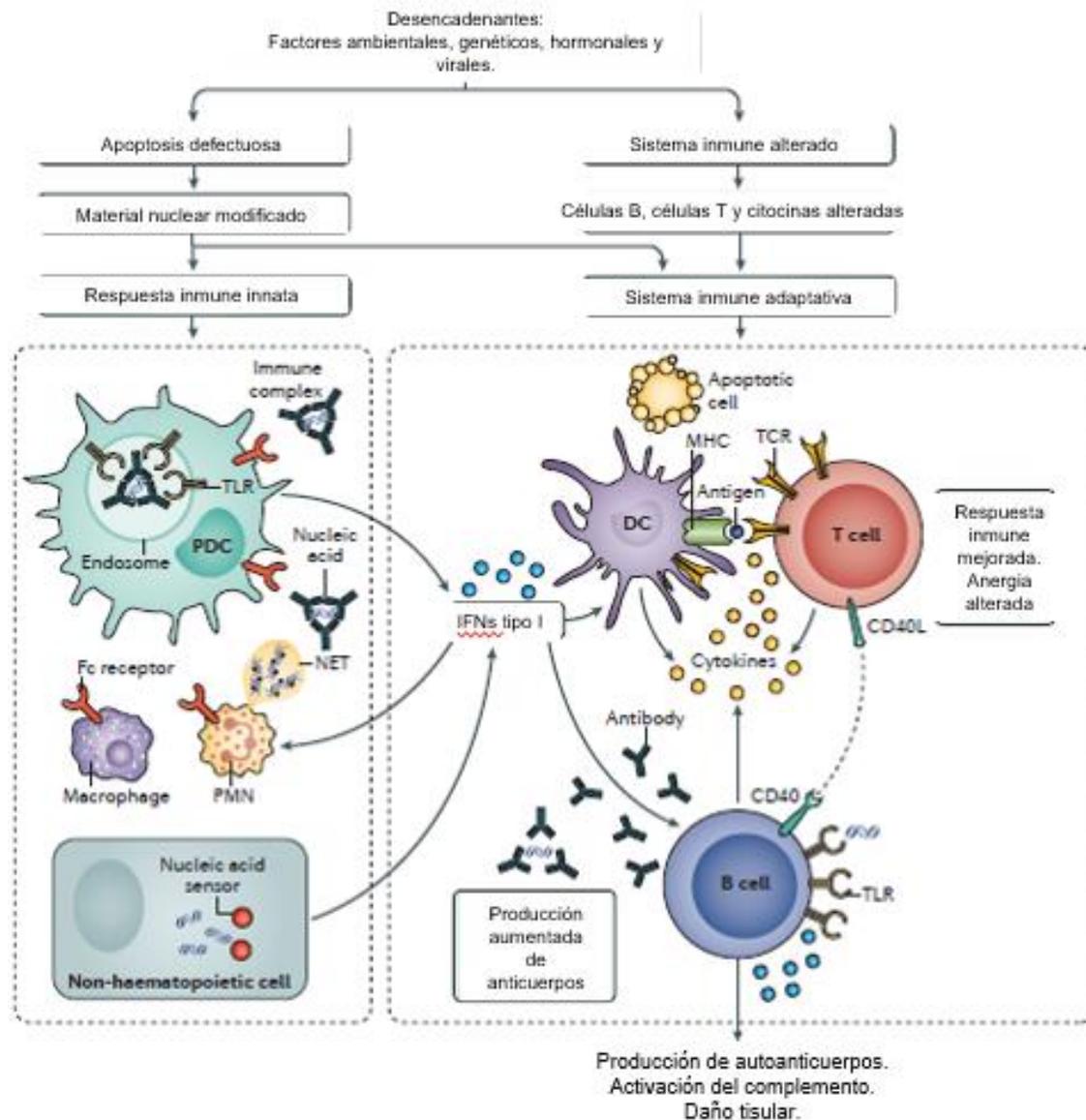


Figura 1. Mecanismos inmunológicos en el desarrollo de SLE. (Tomada y modificada de Kaul A, et al. 2016).

Factores genéticos

Los factores genéticos juegan un rol importante en la predisposición de desarrollar LEG. (14) (tabla 2). Es poco común que el LEG se asocie a la deficiencia de un solo gen (C1q y C4) (14,15).

Tabla 2. Variantes genéticas asociadas a LEG. (Tomada y modificada de Kaul A, et al, 2016).Variantes genéticas asociadas a lupus eritematoso generalizado
Disponibilidad de autoantígenos Alteración en la degradación de ácidos nucleicos: TREX1, DNASE1, DNASE1L3 y RNASEH2 Aumento de muerte celular: ATG5 y MSH5 Alteración en la eliminación de desechos celulares: FCGR2A, FCGR2B, FCGR3A, FCGR3B, C1Q, C2 and C4A o C4B
Activación del Sistema inmune innato Aumento de IFN tipo I: IRF5, IRF7, IFIH1, TREX1, RNASEH2, TNFAIP3, SLC15A4, RASGRP3 y FCGR2B Aumento a la respuesta a IFN tipo I: STAT4, TYK2 y IRF8 Alteración en la presentación de antígenos: HLA-DR2 y-DR3
Disfunción del sistema inmune adaptativo Alteración en la señalización de linfocitos: PTPN22, BLK, LYN y BANK1 Alteración en la diferenciación de linfocitos: PRDM1, ETS1, IKZF1 y TNFSF4 Aumento en los niveles de factores linfocitarios: IL10 y IL21

Más de 100 locus se han asociado con lupus, TNIP1 PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1, and IL10 son algunos de ellos (ver figura 2). De manera individual cada uno tiene un efecto mínimo en el desarrollo de la enfermedad, normalmente ésta, es resultado de la acumulación del efecto de una gran cantidad de genes (16). Muchas de estas variantes codifican proteínas reguladoras que están involucradas en diversas vías moleculares que pueden modificar la activación de la respuesta inmune y la generación de autoantígenos.

También se han asociado diversos polimorfismos de un solo nucleótido (PSN) a LEG y estos se encuentran en regiones cercanas a genes relacionados con la respuesta inmune, por ejemplo, el rs13277113 se encuentra en una región intergenética río arriba del gen codificador de tirosina quinasa B (BLK) que altera los niveles de RNA mensajero en células B (17). Otros PNS que están relacionados con genes que contribuyen a la disfunción de células T (CD3- ζ y PP2Ac) (18, 19).

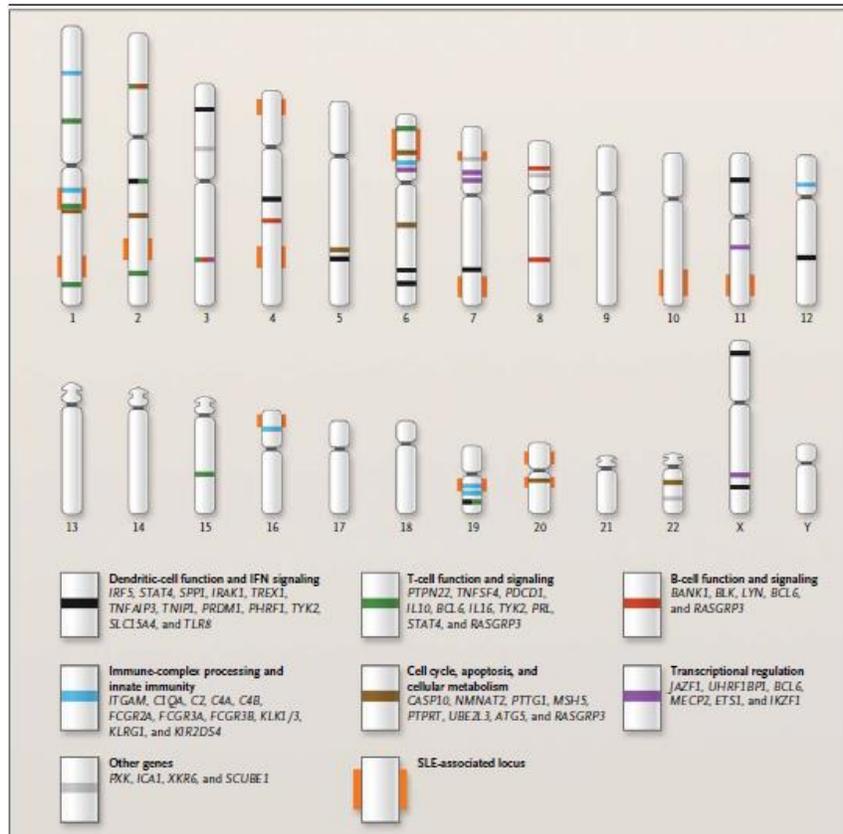


Figura 2. Locus y genes relaciones con LEG. (Tomada de Tsokos, G. 2019)

Factores ambientales

Dentro de los factores ambientales se han asociado con fumar y la exposición prolongada a luz ultravioleta. La infección por virus de Epstein-Barr (EBV) se ha propuesto como un factor de riesgo ya que se ha visto una mayor carga viral de este virus en pacientes con LEG, además el antígeno nuclear 1 del EBV tienen similitudes con el autoantígeno Ro y la incapacidad de las células T CD8+ de controlar las células B infectadas con EBV sugieren que este virus puede contribuir a la patogenia del LEG.

También se han asociado ciertas drogas que causan hipometilación del DNA, cambios en la metilación del DNA modifican la expresión genética y modificar la respuesta inmune

Factores hormonales.

Debido a la predominancia del sexo femenino a padecer LEG, se ha propuesto que las hormonas pueden tener un papel como factor de riesgo. No se conoce el mecanismo por el cual podrían incrementar el riesgo de LEG. Se ha visto que los estrógenos pueden modular la activación del sistema inmune. También se ha propuesto como un importante factor el cromosoma X, en ratones la presencia de dos cromosomas X incrementa la severidad del LEG (16).

Sistema inmune

La apoptosis celular y la errónea eliminación de sus productos aumenta la respuesta inmune innata ante la presencia de ácidos nucleicos y proteínas asociadas por medio de la activación de los

receptores tipo Toll (RTT) lo que conlleva a un aumento en la producción de IFN tipo 1 y disfunción del sistema inmune (20). Se ha demostrado por medio de estudios de asociación de genoma completo (GWAS) que los pacientes con lupus presentan mayor expresión de genes estimuladores de IFN tipo 1 en sangre periférica, a esto se le conoce como la firma de IFN. (21, 22). De todos los RTT, se ha asociado particularmente TLR7 (y su ligando que es RNA), ya su activación está ligada con la producción de anticuerpos ant-Sm.

Diferentes tipos celulares pueden estar involucrados en la señalización del IFN, se ha visto que varios genes asociados a IFN están relacionados con la expresión de genes que están presentes en granulocitos y trampas extracelulares de neutrófilos (TEN). Las TEN pueden facilitar la presentación de inmunocomplejos con DNA a los RTT, induce la producción de IFN tipo 1 en células dendríticas (figura 3), y funcionan como autoantígenos para las células T y son mediadores del daño vascular y trombosis. (23)

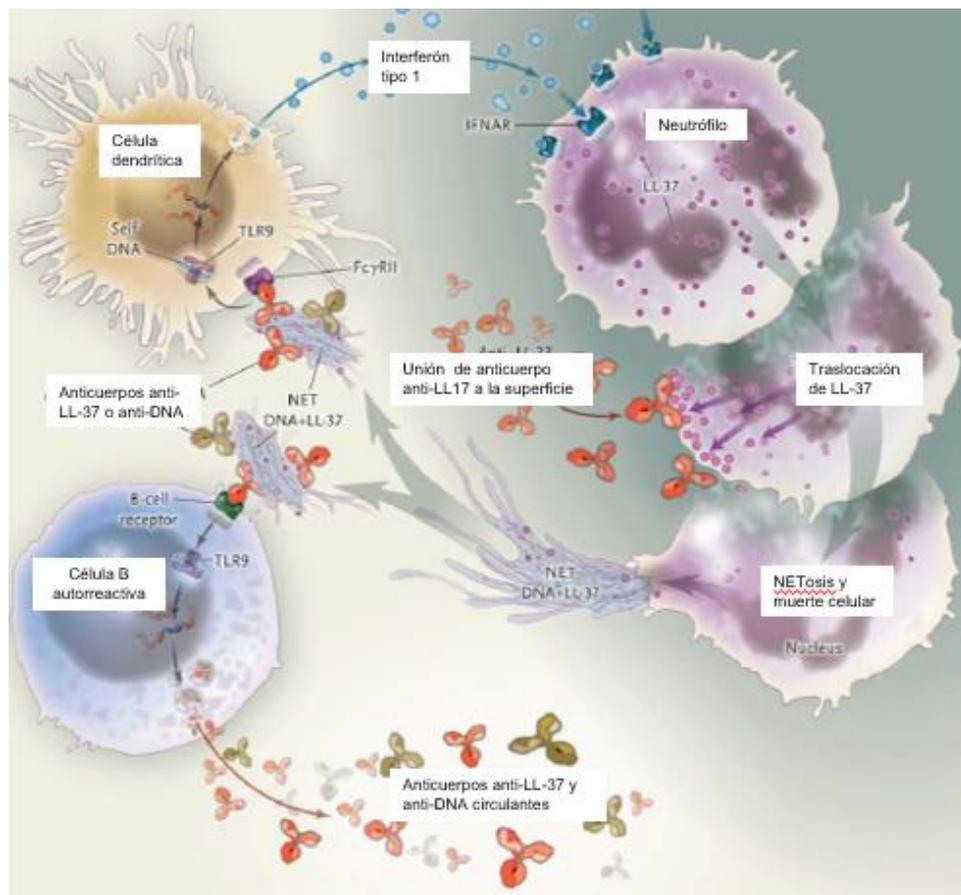


Figura 3. Activación de células dendríticas plasmacitoides por neutrófilos en LEG. (tomada y modificada de Bosch, X. 2001)

Las células T juegan un papel fundamental en la patogénesis del LEG. Deficiencias o alteraciones en su señalización, producción de citocinas, proliferación y funciones reguladoras se han visto en pacientes con LEG. Además, en estos pacientes las células T presentan una elevada expresión

sostenida de la vía CD40-CD40L, que aumenta la activación y diferenciación de células B; también estas células presentan una alteración en los componentes del receptor Fc. También se ha visto que los pacientes con LEG tienen mayor expresión de ciertos subtipos de células T, como las T CD4+ foliculares que promueven la diferenciación de células B autorreactivas.

La regulación de las células B se encuentra alterada en el LEG, y contribuyen a la producción de autoanticuerpos, citocinas y aumentan la presentación de antígenos a las células T. Además de la incrementada activación de T CD4+ para promover la diferenciación y supervivencia de las células B, factores de proliferación and diferenciación (BAFF and IL-21) y la activación de TLRs contribuyen a la autoinmunidad.

Daño tisular.

Los autoanticuerpos son esenciales para el daño tisular al formar inmunocomplejos (tabla 3), que están formados por grandes cantidades de anticuerpos antinucleares y se unen a material nuclear en sangre y tejidos. Al depositarse en los tejidos, promueven cascadas proinflamatorias de manera constante y no pueden ser eliminados de manera oportuna debido a la disfuncionalidad de los receptores Fc y del complemento. Estos complejos se pueden depositar en cualquier parte del cuerpo, los lugares más comunes son la piel, el endotelio vascular y el glomérulo.

Tabla 3. Autoanticuerpos presentes en LEG. (Tomada y modificada de Kaul A. et al, 2016).

Autoanticuerpos en LEG
Los objetivos de los autoanticuerpos asociados con las manifestaciones de la enfermedad del LEG se presentan a continuación.
<ul style="list-style-type: none">• Lupus neuropsiquiátrico: proteínas ribosomales fosforiladas y antígenos neuronales• Nefritis lúpica: C1q, dsDNA and Smith (Sm)• Lupus cutáneo subagudo y síndrome de Sjögren secundario: Ro (antígeno A relacionado con Sjögren (SSA)) y La (SSB)• Enfermedad pulmonar Intersticial y síndrome de pulmón encogido: Ribonucleoproteína U1 (U1-RNP) y Ro (SSA)• Artritis lúpica: Sm• Anemia hemolítica autoinmune: eritrocitos• Trombocitopenia: plaquetas• Leucopenia: dsDNA• Síndrome antifosfolípido: protrombina y β2-gluco proteina 1• Lupus neonatal: Ro (SSA)

De todos los órganos afectados, el riñón es uno de los principales, la acumulación de complejos inmunes en el mesangio conlleva a una cascada de eventos proinflamatorios constantes que a la

largo resulta en el desarrollo de fibrosis y la pérdida de la función renal, a esto se le conoce como nefritis lúpica (farris et al) (figura 4)

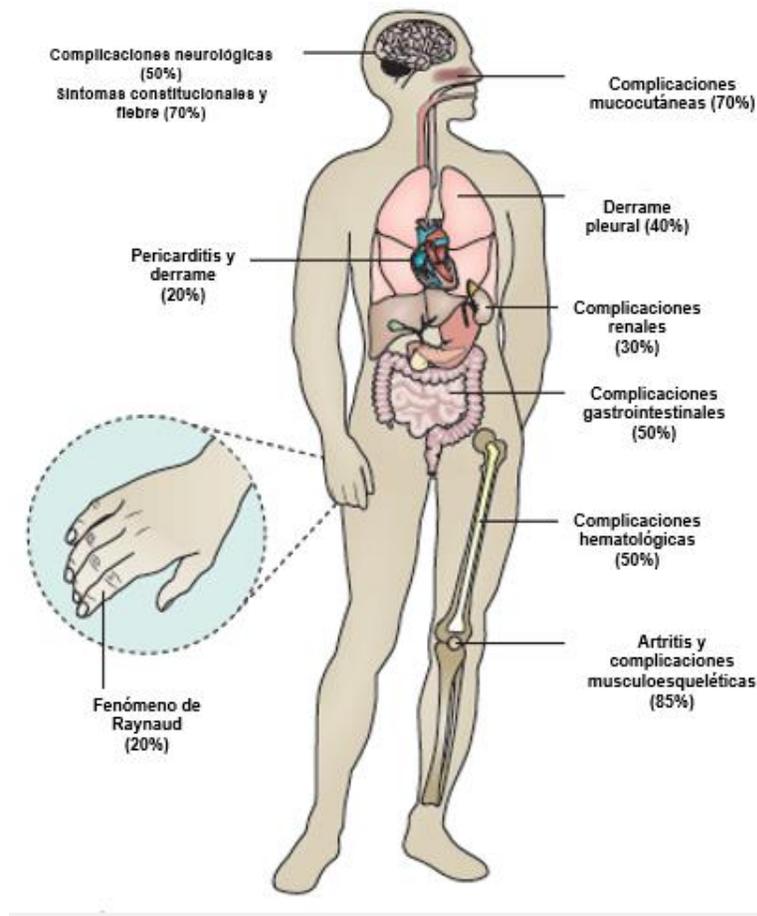


Figura 4. Manifestaciones clínicas del LEG. (Tomada y modificada de Kaul A, et al. 2016).

Nefritis lúpica

La nefritis lúpica (NL) es un tipo de glomerulonefritis que forma parte de las manifestaciones más severas del lupus, se caracteriza por el depósito de complejos inmunes en el mesangio y el endotelio provocando inflamación en el glomérulo, lo que conlleva a la formación de fibrosis, pérdida de la función renal y menor supervivencia. El *gold standard* para hacer el diagnóstico es la biopsia renal percutánea, histológicamente se clasifica en 6 tipos y cada una representa diferentes manifestaciones clínicas de la enfermedad (tabla 4) y a la par se analizan componentes morfológicos específicos en la biopsia renal para medir el índice de actividad y cronicidad de la LN (tabla 5 y figura 5) (24). Más del 50% de los pacientes con LEG presentan manifestaciones renales en los primeros 5 años del diagnóstico. En particular el sexo masculino tiene mayor riesgo de desarrollar NL y enfermedad renal crónica (ERC) (25, 26).

Tabla 4. Clasificación histológica de la NL de acuerdo con la Sociedad Internacional de Nefrología. (Tomada y modificada de Bajema, I. et al. 2018)

Clase	Características/Detección	NL
I	Glomérulos normales por microscopía óptica, con depósitos de ICs mesangiales por inmunofluorescencia.	Nefritis lúpica mesangial mínima
II	Expansión de la matriz mesangial por microscopía óptica. Depósitos subendoteliales escasos por inmunofluorescencia.	Nefritis lúpica proliferativa mesangial
III	Glomerulonefritis endocapilar o extracapilar focal, segmentaria o global activa o inactiva que afecta <50% de todos los glomérulos, con o sin alteraciones mesangiales	Nefritis lúpica focal
IV	≥ 50% de los glomérulos tienen lesiones proliferativas segmentarias o globales, activas o inactivas, como las anteriores; con o sin alteraciones mesangiales.	Nefritis lúpica difusa
V	Depósito de ICs evidentes por microscopía óptica, con ausencia de inflamación asociada.	Nefritis lúpica membranosa
VI	≥ 90% de los glomérulos son globalmente escleróticos sin actividad residual.	Nefritis lúpica esclerótica

Tabla 5. Índice de actividad y cronicidad de la nefritis lúpica. (Tomada y modificada de Anders, H. et al. 2021)

Índice de actividad y cronicidad de la nefritis lúpica
<p>Índice de actividad</p> <p><i>Anomalías glomerulares</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Proliferación celular • Cariorexis/necrosis fibrinoide • Medias lunas celulares • Trombos hialinos y asas de alambre • Infiltrado leucocitario <p><i>Anomalías tubulointersticiales</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Infiltrado de células mononucleares
<p>Índice de cronicidad</p> <p><i>Anomalías glomerulares</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Esclerosis glomerular • Medias lunas fibrosas

Anomalías tubulointersticiales

- Fibrosis intersticial
- Atrofia tubular

Puntuación

Se realiza un puntaje de 0 a 3 a cada ítem, dependiendo el grado de severidad. 0 si está ausente; 1 si es leve; 2 si es moderado; y 3 si es severo.

La necrosis fibrinoide y las medias lunas celulares se pueden multiplicar por 2.

El puntaje máximo de la actividad es 24, y puntaje máximo de cronicidad es 12.

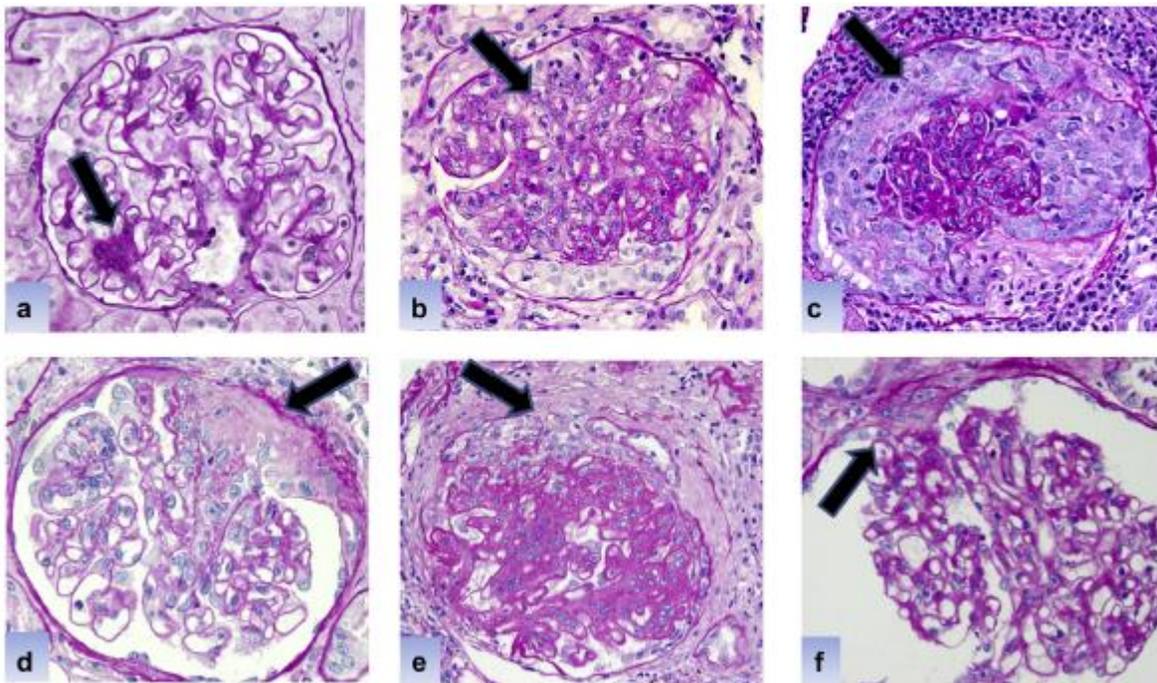


Fig. 5. Ejemplos de lesiones glomerulares con tinción de PAS señaladas con las flechas. (a) proliferación mesangial, (b) proliferación endocapilar, (c) media luna celular, (d) media luna fibrosa, (e) media luna fibrocelular, (f) adhesiones. (Tomada y modificada de Bajema, I. et al. 2018)

A veces los pacientes debutan con LEG al presentar un cuadro clínico de lesión renal aguda o síndrome nefrótico secundario a la nefritis lúpica, aunque generalmente se desarrolla entre los primeros 6 a 36 del diagnóstico inicial de LEG (26). Dentro de los factores de riesgo asociados se incluye el sexo masculino, edad temprana, ascendencia africana, hispana y asiática. Los pacientes hispanos y afrodescendientes presentan manifestaciones más graves y tienen mayor riesgo de desarrollar ERC (27). La NL es responsable del 5% al 25% de las muertes de pacientes con LEG durante los primeros 5 años del diagnóstico, a pesar de que la mortalidad a 5 años a disminuido considerablemente en las últimas décadas, la pérdida de la función renal permanece estable,

además 10% a 30% de los pacientes que progresan a ERC requieren terapia de sustitución renal (figura 6).

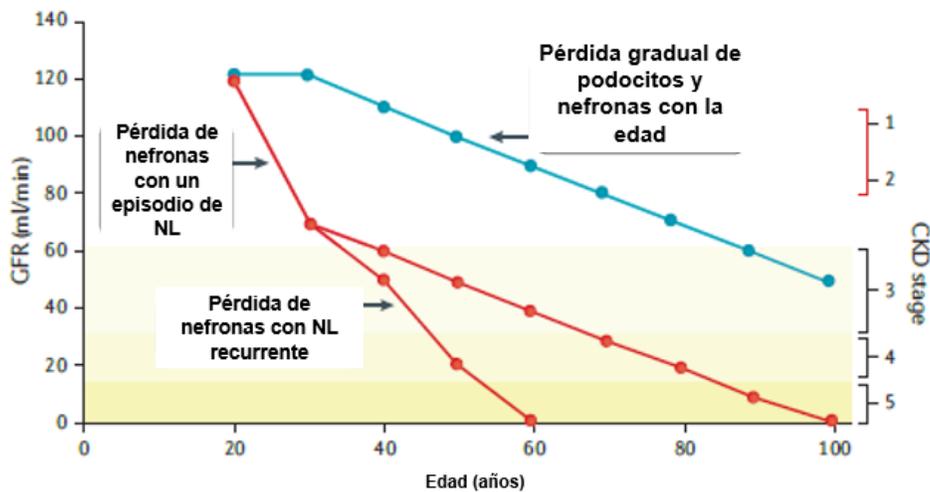


Figura 6. Riesgo de desarrollar ERC en pacientes con lupus a lo largo de la vida. (Tomada y modificada de Anders, H. et al. 2021)

Actualmente el tratamiento de la NL está enfocado en reducir la respuesta inmune en el riñón y prevenir el mayor tiempo posible la progresión a ERC. Está basado en una fase intensiva y una fase de mantenimiento, dentro de los medicamentos usados se encuentran los glucocorticoides, pulsos de ciclofosfamida en infusión a dosis bajas de manera mensual y micofenolato de mofetilo; el problema de la terapéutica son los efectos secundarios de los medicamentos como mielosupresión y mayor riesgo de contraer infecciones, además de que muchos pacientes con tratamiento progresan a ERC (figura 7). Esto quiere decir que diversos factores poco conocidos que intervienen en la patogenia de la NL son determinantes para el pronóstico a largo plazo de cada paciente.

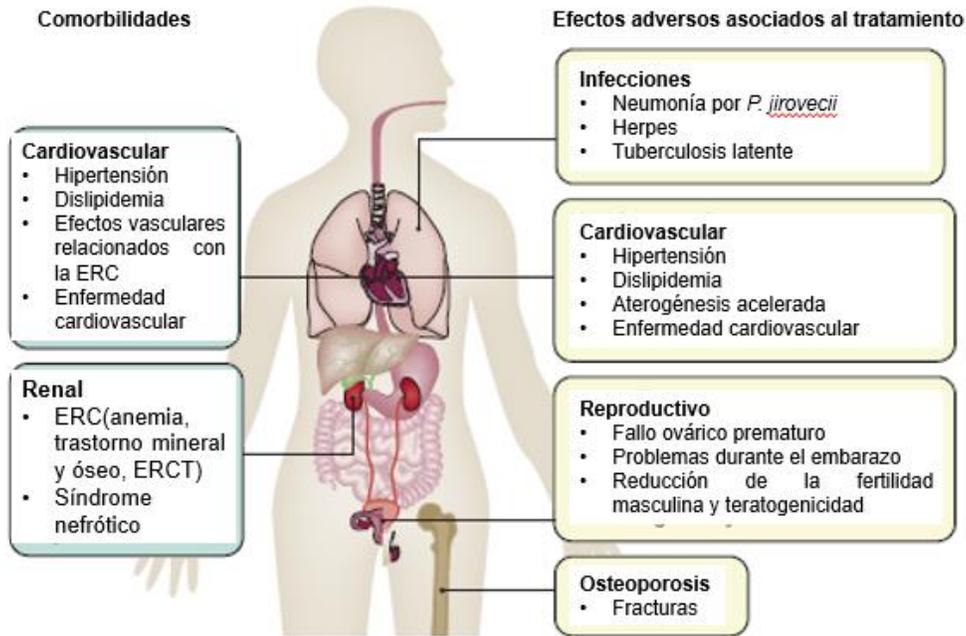


Figura 7. Comorbilidades y efectos adversos del tratamiento en NL. (Tomada y modificada de Anders, H. et al. 2021)

Los inmunocomplejos (ICs) depositados en el glomérulo pueden provenir de la circulación o formarse de manera *in situ* al unirse a antígenos glomerulares como anexina 2 o a antígenos liberados durante la apoptosis como la cromatina. La cromatina también puede activar células dendríticas renales, incrementar la interacción de células T y B y mejorar la producción de anticuerpos anti-cromatina. (28). Estos ICs contienen anticuerpos antinucleares y anticuerpos anti-C1q56 que promueven su acumulo en el riñón y promueven el flujo de células inflamatorias al activar la cascada del complemento y unirse a receptores Fc. Además de que son ligandos para TLRs, en especial TLR7 y TLR9 que inducen la expresión de IFN- α en células dendríticas renales que a su vez promueven la diferenciación de células B autorreactivas que presentan autoantígenos a las células T, promoviendo la activación de citocinas proinflamatorias. (28, 29). Las células plasmáticas como los macrófagos y los neutrófilos causan daño directo al tejido al liberar especies reactivas de oxígeno (ROS) y enzimas proteolíticas, además los neutrófilos NETs que estimulan la producción de IFN-1. (28, 29) (figura 8)

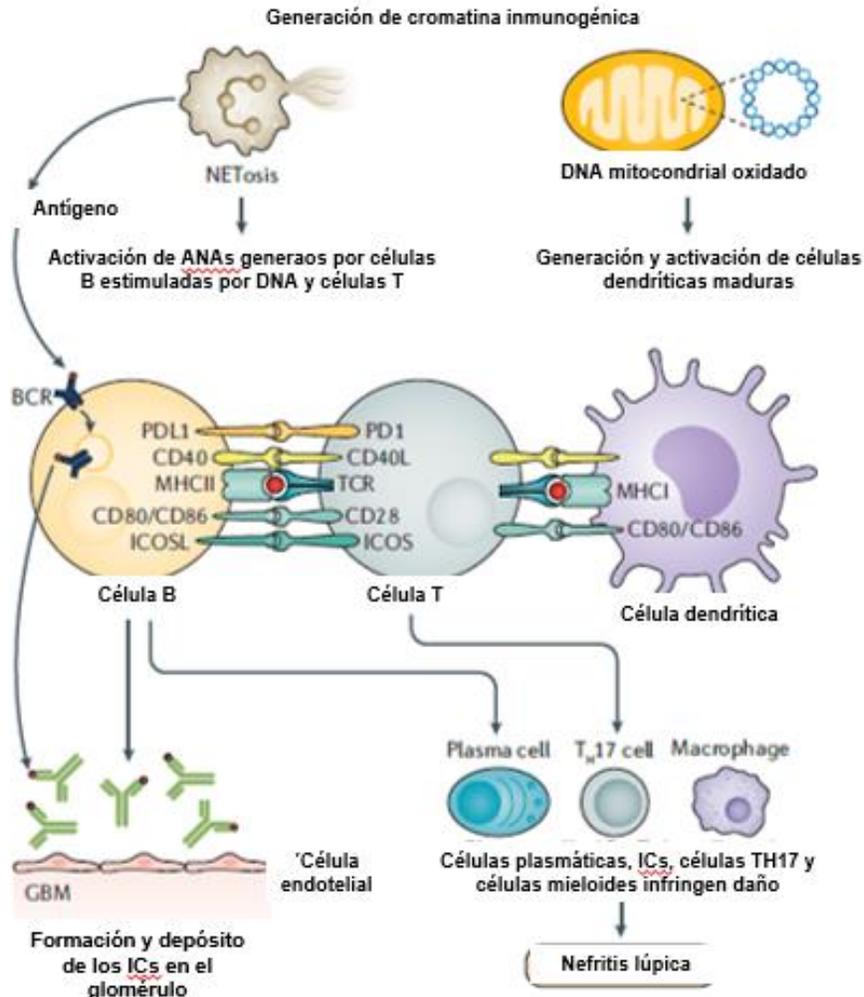


Figura 8. Mecanismos involucrados en la patogénesis de la NL. (Tomada y modificada de Anders, H. et al. 2021)

Adicionalmente diversos tipos de células renales también juegan un papel importante en la patogenia de la NL como las mesangiales o los podocitos, que pueden presentar antígenos y secretar citocinas proinflamatorias. En ratones, se ha visto que las células mesangiales producen α -actinina, la cual promueve la respuesta inflamatoria al unirse con anticuerpos anti-actinina. (29). La producción de calicreína parece mitigar la NL en humanos y ratones, además de que polimorfismos en el gen codificador de la calicreína se han asociado con el desarrollo de NL (30).

La inflamación dentro del glomérulo se vuelve crónica por la acumulación constante de los ICs, esto activa diversas moléculas encargadas de reparación de daño tisular como el factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), los factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFs), factores de crecimiento endotelial vascular (VEGFs) y endotelina 1, se ha visto que la sobreexpresión o alteración de estas moléculas promueve la fibrosis al promover la sobreproducción de matriz extracelular (ECM) (31, 32, 33) y esto en el riñón se traduce en pérdida de la función renal al

reemplazarse glomérulos y túbulos por tejido fibrótico. Hasta la fecha no se conocen muy bien las vías de señalización y moléculas que promueven y modulan la fibrosis en el riñón.

En un estudio de GWAS se han identificado genes de riesgo para NL que no se han visto en pacientes con LEG sin nefritis, como el gen de *APOL1*, *HAS2* y *PDGFRA*. *PDGFRA* es un gen localizado en el cromosoma 4 y que codifica el receptor alfa de PDGF (PDGFR α), además la expresión de este gen se encontró elevada en biopsias renales de pacientes con NL (34) sugiriendo que esta molécula junto con este receptor podría tener un papel importante en la modulación de la fibrosis en el glomérulo ante estímulos inflamatorios mediado por ICs.

Factores de crecimiento derivados de plaquetas (PDGFs)

El factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) pertenece a la superfamilia de los factores de crecimiento juntos con los VEGFs (35), tiene un papel fundamental en la diferenciación, migración y proliferación celular. Se expresa en todas las células del cuerpo y tiene 4 isoformas PDGF-A, PDGF-B, PDGF-C y PDGF-D que puede formar 4 homodímeros (PDGF-AA, PDGF-BB, PDGF-CC and PDGF-DD) y un heterodímero (PDGF-AB) (36, 37). Estos dímeros se unen a dos receptores tirosina-quinasa, PDGFR- α y PDGFR- β (figura 9).

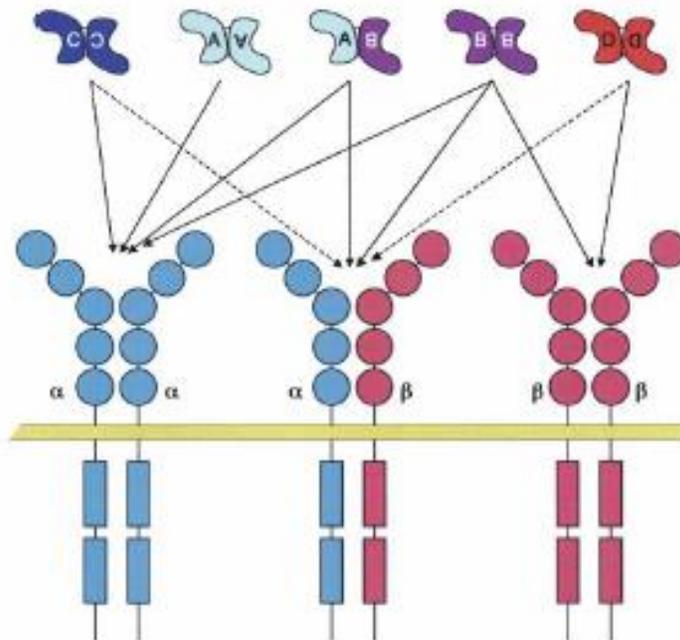


Figura 9. Interacciones PDGF-PDGFR. (Tomada y modificada de Andrae et al. 2008)

PDGF se ha visto implicado en la patogénesis de diversas enfermedades como ciertos gliomas, sarcomas y leucemias. También se ha visto que conduce a cambios en la respuesta de células mesenquimales en enfermedades vasculares como la aterosclerosis o hipertensión pulmonar, así como en enfermedades fibróticas como la fibrosis pulmonar, cirrosis hepática, esclerodermia, glomeruloesclerosis y fibrosis cardiaca al promover la producción de ECM. El excesivo depósito de ECM y proliferación de células mesenquimales en el riñón, que refleja la alta actividad de PDGF,

promueve el daño al tejido y pérdida progresiva de la función renal. Se ha visto una alta expresión de esta molécula y sus receptores en humanos y ratones con NL (33, 38, 39) y la inhibición de la señalización de los PDGFs disminuye la severidad de la NL en ratones (40).

En sarcomas, la activación de PDGFR α y PDGFR β parece estar ligada a la expresión de mutaciones en diversos genes, sobre todo PDGFR- α . El SNP rs1364989 posee un alelo fuertemente asociado a nefritis lúpica. Dicho SNP se localiza en una región intergénica adyacente al gen *PDGFRA* que codifica para PDGFR α , el cual se ha encontrado un aumento de su expresión a nivel de RNAm en el riñón en pacientes con LES y nefritis, comparado con riñones sanos (34, 41). En otro estudio se encontró que la elevada señalización de PDGFR produce cambios mutacionales en PDGFR α (pero no en PDGFR- β) promueve la hiperplasia de fibroblastos y un aumento en la producción de ECM (42), además se ha visto que PDGFR α se expresa en los fibroblastos durante la reparación de tejidos (43). Diversos estudios también han reportado que PDGFR α tiene un papel muy importante en el desarrollo de fibrosis cardíaca (44). En el riñón PDGFR α se expresa en el intersticio principalmente, en células mesangiales y en el músculo liso de las arterias renales; PDGFA se expresa en podocitos maduros y en células epiteliales de la nefrona distal (45, 46).

1.4 Objetivo general

El objetivo general de esta propuesta es conocer el papel del PDGFR α en el desarrollo de fibrosis renal inducida por inflamación glomerular secundaria al depósito de complejos inmunes.

1.5 Objetivos Específicos

Evaluar la contribución de PDGFR α al desarrollo de fibrosis renal en el contexto de glomerulonefritis inducida por complejos inmunes

1.6 Hipótesis

Cambios en la expresión y/o función de PDGFR α podrían promover o disminuir el desarrollo de fibrosis y, consecuentemente, el daño crónico al riñón.

1.7 Metodología

Se desarrolló un modelo de nefritis aguda en ratones genéticamente modificados inyectando suero nefrotóxico. Se utilizaron dos cepas de ratones de un mes de edad, PDGFR $\alpha^{fl/fl}$ TamoxiCre como grupo experimental y TamoxiCre como grupo control, a los que se les inyectó tamoxifeno disuelto en aceite de maíz a una dosis de 75mg/kg de peso por vía intraperitoneal cada dos días por dos semanas para activar la recombinasa Cre y disminuir la expresión de PDGFR α en el grupo experimental. Después de una semana, se inyectó 200 μ g IgG de oveja en adyuvante completo de Freund (CFA) de manera subcutánea en la pata y se les dejó reposar una semana. Posteriormente se inyectó 200 μ l del suero anti-GBM (suero anti-membrana basal glomerular de oveja) de manera intravenosa, se les dio seguimiento a los ratones y se sacrificaron un mes posterior a la inducción de la enfermedad.

Se recolectaron muestras de orina de manera semanal para evaluar la presencia de albuminuria por ELISA, y creatinina por medio de un ensayo químico.

Al mes de la inducción de la enfermedad, los ratones fueron sacrificados y se recolectaron los riñones para la evaluación de la respuesta inmune por citometría de flujo, así como los cambios histológicos

(por medio de tinciones H&E y Masson), donde se evaluó índice de actividad y cronicidad de la enfermedad.

1.7.A. Tipo de estudio

Se realizó un estudio experimental con una duración de 12 meses en el Laboratorio de Inmunopatología del Departamento de Inmunología y Reumatología del Instituto Nacional de Nutrición y Ciencias Médicas.

1.7.B. Población

Se utilizaron dos cepas de ratones transgénicos dentro del modelo experimental de nefritis lúpica, la primera cepa fueron ratones con una deficiencia condicional del receptor α del factor derivado de plaquetas (PDGFR α) [PDGFR $\alpha^{fl/fl}$ TamoxiCre] en los cuales la molécula de interés del estudio está flaqueada por dos sitios loxP que son reconocidos por la recombinasa Cre, acoplada a un receptor transgénico de estrógeno inducible con el metabolito activo del tamoxifeno (4-hidroxitamoxifeno), lo que permite un control externo y temporal de la actividad de la recombinasa. La segunda cepa fue de ratones que expresan la recombinasa Cre inducida por tamoxifeno en el receptor de estrógenos (*TamoxiCre*), y se utilizó como control.

1.7.C. Variables

Los niveles de albuminuria y creatinina urina elevados en ratones son mayores de $34.1 \pm 4.8 \mu\text{g}/\text{mg}$

Se utilizaron los criterios de actividad y cronicidad de la WHO/NIH para el score histológico de daño en los ratones

1.7.E. Material y métodos

Genotipificación de ratones

Se recolectaron ratones de ambas cepas incluidas en el estudio de aproximadamente un mes de edad para tomar biopsias de tejido (cola) para extracción de DNA y genotipar por medio de PCR para confirmar la expresión de la molécula de interés y que fueran útiles en el experimento.

Extracción de DNA de biopsia de tejido.

Una vez obtenidas las biopsias del tejido, se agregan 150 μL de NaOH 100mM al tubo recolector de la muestra y se dejan incubar por 30 minutos a 95°C, vortexear cada 10 minutos. Es importante no exceder más de una hora, aunque el tejido no esté completamente disgregado. Después de los 30 minutos se retiran los tubos y se dejan enfriar 2 min aproximadamente, después se agitan en vórtex por 30 segundos, hasta que la biopsia esté más o menos deshecha. Centrifugar por 2 min a máxima velocidad (spin) para llevar todo el líquido al fondo y no contaminar a la hora de abrir el tubo, agregar 180 μL de Tris HCl 0,17 M pH 8,0, cerrar y agitar en vórtex por 30 segundos. Después se centrifugan por 5 min a 12 000 rpm y se toman 2 μL para la PCR.

Preparación de tamoxifeno

Se calculó una dosis de 75mg/kg de peso para 10 ratones, en total se pesaron 750 mg de tamoxifeno en polvo en un tubo de 1.5 ml y se le agregó 1 ml de aceite de maíz. Posteriormente se deja en agitación 1 hora aproximadamente y se mete a incubar a 37°C por 30 minutos.

Administración de tamoxifeno.

Se administran 100 µl de tamoxifeno de manera intraperitoneal a cada ratón 3 veces por semana durante dos semanas. Se sujeta al ratón con una mano, exponiendo el abdomen y realizando una pequeña inclinación hacia atrás para retraer las vísceras y reducir el riesgo de perforación al momento de inyectar.

Inyección de CFA y suero anti-GBM.

Se inyectó 200µg IgG de oveja en adyuvante completo de Freund (CFA) de manera subcutánea en la pata y se les dejó reposar una semana. Posteriormente se inyectó 200µl del suero anti-GBM (suero anti-membrana basal glomerular de oveja) de manera intravenosa por la cola.

Determinación de albuminuria por ELISA

Se recolectaron muestras de orina semanalmente para evaluar la presencia de albuminuria por ELISA tipo sándwich en placas de 96 pozos con anticuerpos anti-albumina siguiendo el protocolo de Bethyl Laboratories. Se ponen 100 µl por pozo del primer anticuerpo anti-albumina y se deja incubar por 24 horas a 4°C, posteriormente se limpia la placa y se agregan 100µl de buffer de bloqueo (PBS Tween 0.1% más BSA 1%), se deja incubar la placa 24 horas a 4°C. Al siguiente día se realizan 5 lavados con 100 µl de PBS Tween 0.1%, se agregan las muestras de orina y se diluyen hasta 1:10,000, posteriormente se agregan 100 µl de buffer de bloqueo con 0.5 µl del segundo anticuerpo anti-albumina y se incuba la placa por 3 horas. Posteriormente se hacen 5 lavados y se agregan unos reactivos para hacer una reacción colorimétrica. Se utilizó un kit de detección de sustratos de peroxidasa de rábano de Thermo Fisher, se agregaron 100 µl por pozo del sustrato y se detuvo la reacción con 100 µ de solución de parada de ácido surfurco. Por último, se lee la placa en un lector de Elisa, a 450 nm para medir la absorbancia.

Determinación de creatinina urinaria.

Se utilizó el kit de ensayo colorimétrico y el protocolo de Cayman Chemical. Se toman 15 µl de muestra de orina y se diluyen con agua de biología molecular hasta concentración de 15mg/dl de creatinina. Se prepara una solución alcalina pícrica para 150 µl por pozo para una placa de 96 pozos, se agrega la cantidad indicada a cada muestra, se cubre y se deja incubar la placa por 10 minutos. Por último, se lee en un lector a 500 nm para medir la absorbancia.

Análisis histopatológico de tejido renal.

Se evaluó el índice de actividad y cronicidad de la nefritis inducida en los ratones al mes de la enfermedad. En total se analizaron 20 glomérulos por ratón y se realizó un score de daño de 0 a 4 de acuerdo con el número de glomérulos afectados, (0=0% de daño; 1= menos del 25% de daño; 2=25-50% de daño; 3=50-75% de daño; 4=más de 75% de daño). Para evaluar la actividad de la enfermedad se utilizaron tinciones de H&E y PAS para identificar datos como proliferación endocapilar, formación de medias lunas, presencia de neutrófilos/carioexis, depósitos hialinos/asas de alambre infiltrado intersticial inflamatorio. Para evaluar la fibrosis se utilizó la tinción de Masson.

1.8 Resultados: cuadros y gráficas

Todos los resultados pertenecen a la Dra. Florencia Rosetti Sciutto, el investigador principal del proyecto. Estos se publicarán posteriormente en una revista indexada.

1.9 Análisis de resultados

En modelos murinos de nefritis, así como en biopsias renales de pacientes con nefritis, se ha observado que hay una alta expresión PDGFR α en el riñón y se ha sugerido que esta vía tiene un papel importante en el desarrollo de fibrosis al estimular la proliferación celular tubulointersticial y mesangial, acumulación de matriz extracelular y formación de miofibroblastos. Sin embargo no se sabe el efecto de esta sobreexpresión en el desarrollo de fibrosis renal. En este proyecto exploramos el papel de PDGFR α en el desarrollo de fibrosis renal en un modelo murino de nefritis aguda mediada por complejos inmunes, para eso se utilizaron ratones deficientes de *PDGFRA*, que fueron comparados con ratones silvestres. A pesar de que observamos un infiltrado inflamatorio similar entre los dos grupos, la deficiencia de *PDGFRA* mostró causar una mayor respuesta fibrótica en los riñones, asociada a mayor albuminuria. Esto contrasta con un estudio previo, donde se observó que PDGFR α tiene un papel pro-fibrótico, donde aumento en su actividad y señalización promovió el desarrollo de fibrosis a nivel del corazón. Con los resultados presentados aquí, PDGFR α parece tener un papel protector en etapas tempranas de la nefritis mediada por complejos inmunes, y alteraciones en su regulación pueden promover el desarrollo de fibrosis. Cabe resaltar, que esta observación deberá ser evaluada en modelos de inflamación crónica que podrían semejar más lo que ocurre en pacientes con lupus.

Entender bien el papel que juega esta molécula en la nefritis lúpica nos podría abrir la puerta hacia nuevas estrategias terapéuticas enfocadas en delimitar el daño y prevenir la pérdida de la función renal a largo plazo y no solo atenuar la respuesta inflamatoria en el riñón.

1.10 Conclusiones de la investigación

La deficiencia de PDGFR α no modifica el desarrollo de nefritis aguda mediada por complejos inmunes.

Bibliografía

1. Signorini, V., Elefante, E., Zucchi, D., Trentin, F., Bortoluzzi, A., & Tani, C. (2020). One year in review 2020: systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Rheumatol*, 38(0), 592-601.
1. Kaul, A., Gordon, C., Crow, M. K., Touma, Z., Urowitz, M. B., van Vollenhoven, R., Ruiz-Irastorza, G., & Hughes, G. (2016). Systemic lupus erythematosus. *Nature Reviews Disease Primers*, 2(1).
2. Kumar, K., Chambers, S., & Gordon, C. (2009). Challenges of ethnicity in SLE. *Best practice & research Clinical rheumatology*, 23(4), 549-561.
3. Lim, S. S., Bayakly, A. R., Helmick, C. G., Gordon, C., Easley, K. A., & Drenkard, C. (2014). The incidence and prevalence of systemic lupus erythematosus, 2002–2004: The Georgia Lupus Registry. *Arthritis & rheumatology*, 66(2), 357-368.
4. Somers, E. C., Marder, W., Cagnoli, P., Lewis, E. E., DeGuire, P., Gordon, C., ... & McCune, W. J. (2014). Population-based incidence and prevalence of systemic lupus

- erythematosus: the Michigan Lupus Epidemiology and Surveillance program. *Arthritis & rheumatology*, 66(2), 369-378.
5. Xibillé-Friedmann, D., Pérez-Rodríguez, M., Carrillo-Vázquez, S., Álvarez-Hernández, E., Aceves, F. J., Ocampo-Torres, M. C., ... & Barile-Fabris, L. A. (2019). Guía de práctica clínica para el manejo del lupus eritematoso sistémico propuesta por el Colegio Mexicano de Reumatología. *Reumatología clínica*, 15(1), 3-20.
 6. Pons-Estel, G. et al. (2010) Understanding the epidemiology and progression of systemic lupus erythematosus. *Semin. Arthritis Rheum.* 39, 257–268.
 7. Yee, C. S., Su, L., Toescu, V., Hickman, R., Situnayake, D., Bowman, S., ... & Gordon, C. (2015). Birmingham SLE cohort: outcomes of a large inception cohort followed for up to 21 years. *Rheumatology*, 54(5), 836-843.
 8. Ferucci, E. D., Johnston, J. M., Gaddy, J. R., Sumner, L., Posever, J. O., Choromanski, T. L., ... & Helmick, C. G. (2014). Prevalence and incidence of systemic lupus erythematosus in a population-based registry of American Indian and Alaska Native people, 2007–2009. *Arthritis & rheumatology*, 66(9), 2494-2502.
 9. Hanly, J. G., O’Keefe, A. G., Su, L., Urowitz, M. B., Romero-Diaz, J., Gordon, C., ... & Farewell, V. (2016). The frequency and outcome of lupus nephritis: results from an international inception cohort study. *Rheumatology*, 55(2), 252-262.
 10. Ringold, S., Lynm, C., & Golub, R. M. (2011). Systemic Lupus Erythematosus. *JAMA*, 306(6), 668-668.
 11. González, L. A., Toloza, S. M., & Alarcón, G. S. (2014). Impact of race and ethnicity in the course and outcome of systemic lupus erythematosus. *Rheumatic Disease Clinics*, 40(3), 433-454.
 12. Aringer, M., Costenbader, K., Daikh, D., Brinks, R., Mosca, M., Ramsey-Goldman, R., ... & Johnson, S. R. (2019). 2019 European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for systemic lupus erythematosus. *Arthritis & rheumatology*, 71(9), 1400-1412.
 13. Moser, K. L., Kelly, J. A., Lessard, C. J., & Harley, J. B. (2009). Recent insights into the genetic basis of systemic lupus erythematosus. *Genes & Immunity*, 10(5), 373-379.
 14. Tsokos, G. C., & Kammer, G. M. (2000). Molecular aberrations in human systemic lupus erythematosus. *Molecular medicine today*, 6(11), 418-424.
 15. Tsokos, G. C. (2011). Systemic Lupus Erythematosus. *New England Journal of Medicine*, 365(22), 2110–2121.
 16. Hom, G., Graham, R. R., Modrek, B., Taylor, K. E., Ortmann, W., Garnier, S., ... & Behrens, T. W. (2008). Association of systemic lupus erythematosus with C8orf13–BLK and ITGAM–ITGAX. *New England Journal of Medicine*, 358(9), 900-909.
 17. Gorman, C. L., Russell, A. I., Zhang, Z., Graham, D. C., Cope, A. P., & Vyse, T. J. (2008). Polymorphisms in the CD3Z gene influence TCR ζ expression in systemic lupus erythematosus patients and healthy controls. *The Journal of Immunology*, 180(2), 1060-1070.
 18. Tan, W., Sunahori, K., Zhao, J., Deng, Y., Kaufman, K. M., Kelly, J. A., ... & Tsao, B. P. (2011). Association of PPP2CA polymorphisms with systemic lupus erythematosus susceptibility in multiple ethnic groups. *Arthritis & Rheumatism*, 63(9), 2755-2763.
 19. Stetson, D. B. (2012). Endogenous retroelements and autoimmune disease. *Current opinion in immunology*, 24(6), 692-697.
 20. Bennett, L., Palucka, A. K., Arce, E., Cantrell, V., Borvak, J., Banchereau, J., & Pascual, V. (2003). Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *Journal of Experimental Medicine*, 197(6), 711-723.

21. Baechler, E. C., Batliwalla, F. M., Karypis, G., Gaffney, P. M., Ortmann, W. A., Espe, K. J., ... & Behrens, T. W. (2003). Interferon-inducible gene expression signature in peripheral blood cells of patients with severe lupus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(5), 2610-2615.
22. Bosch, X. (2011). Systemic lupus erythematosus and the neutrophil. *New England Journal of Medicine*, *365*(8), 758-760.
23. Bajema, I. M., Wilhelmus, S., Alpers, C. E., Bruijn, J. A., Colvin, R. B., Cook, H. T., ... & Fogo, A. B. (2018). Revision of the International Society of Nephrology/Renal Pathology Society classification for lupus nephritis: clarification of definitions and modified National Institutes of Health activity and chronicity indices. *Kidney international*, *93*(4), 789-796.
24. Hanly, J. G., Su, L., Urowitz, M. B., Romero-Diaz, J., Gordon, C., Bae, S. C., ... & Farewell, V. (2016). A longitudinal analysis of outcomes of lupus nephritis in an international inception cohort using a multistate model approach. *Arthritis & rheumatology*, *68*(8), 1932-1944.
25. Delfino, J., Dos Santos, T. A. F., & Skare, T. L. (2020). Comparison of lupus patients with early and late onset nephritis: a study in 71 patients from a single referral center. *Advances in Rheumatology*, *60*.
26. Korbet S. et al. (2007) Severe Lupus Nephritis: Racial Differences in Presentation and Outcome. *J Am Soc Nephrol* 18: 244–254.
27. Flores-Mendoza, G., Sansón, S. P., Rodríguez-Castro, S., Crispín, J. C., & Rosetti, F. (2018). Mechanisms of tissue injury in lupus nephritis. *Trends in molecular medicine*, *24*(4), 364-378.
28. Anders, H. J., Saxena, R., Zhao, M. H., Parodis, I., Salmon, J. E., & Mohan, C. (2020). Lupus nephritis. *Nature Reviews Disease Primers*, *6*(1).
29. Zharkova, O., Celhar, T., Cravens, P. D., Satterthwaite, A. B., Fairhurst, A. M., & Davis, L. S. (2017). Pathways leading to an immunological disease: systemic lupus erythematosus. *Rheumatology*, *56*(suppl_1), i55-i66.
30. Dhaun, N., Goddard, J., & Webb, D. (2006). The endothelin system and its antagonism in chronic kidney disease. *Journal of the American Society of Nephrology*, *17*(4), 943-955.
31. Sun, T., Huang, Z., Liang, W. C., Yin, J., Lin, W. Y., Wu, J., ... & Arron, J. R. (2021). TGF β 2 and TGF β 3 isoforms drive fibrotic disease pathogenesis. *Science translational medicine*, *13*(605), eabe0407.
32. Buhl, E. M., Djudjaj, S., Klinkhammer, B. M., Ermert, K., Puellas, V. G., Lindenmeyer, M. T., ... & Boor, P. (2020). Dysregulated mesenchymal PDGFR- β drives kidney fibrosis. *EMBO molecular medicine*, *12*(3), e11021.
33. Chung, S. A., Brown, E. E., Williams, A. H., Ramos, P. S., Berthier, C. C., Bhangale, T., ... & Langefeld, C. D. (2014). Lupus nephritis susceptibility loci in women with systemic lupus erythematosus. *Journal of the American Society of Nephrology*, *25*(12), 2859-2870.
34. Andrae, J., Gallini, R., & Betsholtz, C. (2008). Role of platelet-derived growth factors in physiology and medicine. *Genes & development*, *22*(10), 1276-1312.
35. Farooqi, A. A., Shoab, S., Nawaz, A., Riaz, A. M., Mukhtar, S., Minhaj, S., & Bhatti, S. (2011). Platelet-derived growth factor (PDGF) signaling: Detailed mechanistic insights. *International Journal of Genetics and Molecular Biology*, *3*(5), 72-80.

36. Wu, E., Palmer, N., Tian, Z., Moseman, A. P., Galdzicki, M., Wang, X., ... & Kohane, I. S. (2008). Comprehensive dissection of PDGF-PDGFR signaling pathways in PDGFR genetically defined cells. *PLoS one*, 3(11), e3794.
37. Boor, P., Ostendorf, T., & Floege, J. (2014). PDGF and the progression of renal disease. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 29(suppl_1), i45-i54.
38. Entani, C., Izumino, K., Takata, M., Futamura, A., Nakagawa, Y., Inoue, H., & Iida, H. (1997). Expression of Platelet-Derived Growth Factor in Lupus Nephritis in MRL/MpJ-lpr/lprMice. *Nephron*, 77(1), 100-104.
39. Zoja, C., Corna, D., Rottoli, D., Zanchi, C., Abbate, M., & Remuzzi, G. (2006). Imatinib ameliorates renal disease and survival in murine lupus autoimmune disease. *Kidney international*, 70(1), 97-103.
40. Parikh, S. V., Almaani, S., Brodsky, S., & Rovin, B. H. (2020). Update on lupus nephritis: core curriculum 2020. *American Journal of Kidney Diseases*, 76(2), 265-281.
41. Olson, L. E., & Soriano, P. (2009). Increased PDGFR α activation disrupts connective tissue development and drives systemic fibrosis. *Developmental cell*, 16(2), 303-313.
42. Horikawa, S., Ishii, Y., Hamashima, T., Yamamoto, S., Mori, H., Fujimori, T., ... & Sasahara, M. (2015). PDGFR α plays a crucial role in connective tissue remodeling. *Scientific reports*, 5(1), 1-14.
43. Gallini, R., Lindblom, P., Bondjers, C., Betsholtz, C., & Andrae, J. (2016). PDGF-A and PDGF-B induces cardiac fibrosis in transgenic mice. *Experimental cell research*, 349(2), 282-290.
44. Alpers, C. E., Seifert, R. A., Hudkins, K. L., Johnson, R. J., & Bowen-Pope, D. F. (1992). Developmental patterns of PDGF B-chain, PDGF-receptor, and α -actin expression in human glomerulogenesis. *Kidney international*, 42(2), 390-399.
45. Ostendorf, T., Eitner, F., & Floege, J. (2012). The PDGF family in renal fibrosis. *Pediatric nephrology*, 27(7), 1041-1050.

CAPITULO II

DESCRIPCIÓN DE LA COMUNIDAD DONDE SE HIZO LA INVESTIGACIÓN

Debido a que mi proyecto del servicio social fue un modelo experimental con ratones transgénicos, no tuve contacto con comunidades aledañas ni pacientes dentro de la institución sede.

Se utilizaron dos cepas de ratones transgénicos dentro del modelo experimental de nefritis lúpica, la primera cepa fueron ratones con deficiencia condicional del receptor α del factor derivado de plaquetas (PDGFR α) [*PDGFR α fl/flTamoxiCre*] en los cuales la molécula de interés del estudio está flaqueada por dos sitios loxP que son reconocidos por la recombinasa Cre, esta recombinasa se encuentra dentro de un receptor transgénico de estrógeno inducible con el metabolito activo del tamoxifeno (4-hidroxitamoxifeno), lo que permite un control externo y temporal de la actividad de la recombinasa. La segunda cepa fue de ratones con la recombinasa Cre inducida por tamoxifeno (*TamoxiCre*), se utilizó como control.

Ambas cepas se manejaron dentro del cuarto 14 del bioterio del INCMNSZ con el equipo necesario para la manipulación de animales, incluyendo equipo de protección personal (gorro, bata y botas quirúrgicas, guantes de látex y lentes de seguridad). Los ratones utilizados eran animales destetados de aproximadamente un mes de edad, separados por sexo y cepa en diferentes cajas, debidamente etiquetados de acuerdo con el formato del departamento (cepa perteneciente, # de identificación de padres, # de identificación de los ratones destetados, # de animales por caja, sexo, fecha de nacimiento, fecha de destete y observaciones) y aprobados para uso experimental.

Todo procedimiento se hizo bajo la supervisión del personal del departamento y los lineamientos del Comité Interno para el Cuidado y Uso de los Animales de Laboratorio (CICUAL).

CAPITULO III

DESCRIPCIÓN DEL CENTRO DE SALUD, INFRAESTRUCUTURA, RECURSOS HUMANOS Y FÍSICOS

1. Recursos y servicios de salud

El centro de salud sede donde realicé mi servicio social fue el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ), en el laboratorio de inmunopatología ubicado dentro del departamento de inmunología.

1.1 Infraestructura en Salud

El INCMNSZ es un organismo público que brinda atención médica de tercer nivel a adultos, ubicado en la Ciudad de México, concebido como una Institución especializada; denominado originalmente como Hospital de Enfermedades de la Nutrición, el 30 de diciembre de 1944 siendo nombrado director de la unidad el Dr. Salvador Zubirán Anchondo. El 12 de octubre de 1946, tuvo lugar la ceremonia de inauguración, contando con dos salas de internación para 46 enfermos cada una y una consulta externa con capacidad para 1000 consultas mensuales.

A lo largo de su historia, el instituto ha formulado actividades, procedimientos, políticas, normas y sistemas que le permitieron abordar problemas médicos de significación nacional, principalmente aquellos que estaban vinculados con la nutrición del pueblo. El 12 octubre de 1956 adopta el nombre de Instituto Nacional de la Nutrición. Posteriormente, el 3 diciembre de 1987 se publica en el diario oficial de la federación la Ley del Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán. El día 26 de mayo del 2000 se publica en la Ley de los Institutos Nacionales de Salud, donde cambia de denominación a Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

Actualmente el instituto cuenta con una torre de hospitalización conformada por nueve pisos, de los cuales 6 de ellos cuentan con camas de internación, un piso de estancia corta, unidad metabólica y farmacia hospitalaria, un piso de quirófanos, un piso de terapia intensiva y la planta baja de admisión hospitalaria y urgencias; aparte cuenta con un edificio de siete pisos de consulta externa de diversas especialidades llamado "Unidad del paciente ambulatorio". Cuenta con diversos departamentos especializados dedicados a la investigación en salud entre los que se encuentran la unidad experimental, bioterio, biología molecular y medicina genómica: el departamento de inmunología y reumatología; el departamento de cirugía experimental, trasplantes, nefrología, neurología y psiquiatría, departamento de hematología-oncología y gastroenterología; el departamento de endocrinología y metabolismo, biología de la reproducción e infectología; el departamento de medicina nuclear, departamento de nutrición animal; el departamento de fisiología de la nutrición entre otros. Por último, cuenta con el departamento de archivo y estadística, la dirección de investigación y enseñanza, la escuela de enfermería "María Elena Maza Brito", la biblioteca y el auditorio principal. (Información disponible en: <https://incmnsz.mx>).

1.2 Infraestructura de la Secretaría de salud

La secretaría de salud de la Ciudad de México cuenta con un total de 406 unidades médicas de primer y segundo nivel con un total de 2377 camas censables, 2489 consultorios, 127 laboratorios, 104 quirófanos, 33 salas de expulsión, 4 bancos de sangre y 5 centros de servicios de transfusión. Dentro del tercer nivel de atención se cuenta con trece institutos nacionales de salud entre los que se encuentra el instituto nacional de ciencias médicas y nutrición, el instituto nacional de cardiología, el Instituto Nacional de Perinatología, el Instituto nacional de geriatría, el Instituto nacional de pediatría, el Instituto nacional de rehabilitación, el Instituto nacional de medicina genómica, el Instituto nacional de enfermedades respiratorias, el Instituto nacional de psiquiatría, el Instituto nacional de neurología, el Instituto nacional de cancerología, el Instituto nacional de salud pública y el Hospital infantil de México.

1.3 Programas de salud

La secretaría de salud de la CDMX cuenta diversos centros en los que se brinda atención médica como clínicas comunitarias, centros de salud, clínicas de especialidad, centros dermatológicos y psiquiátricos, unidades móviles de atención a pacientes en situación de calle, hospitales de especialidades y unidades toxicológicas.

Dentro de los servicios que ofrece el INCMNSZ se encuentran angiología y cirugía vascular, central de toma de muestras, cirugía plástica y reconstructiva, estomatología, estancia corta, fisioterapia, geriatría, ginecología, inhaloterapia, laboratorio de motilidad gastrointestinal, laboratorio de neurofisiología, laboratorio de microbiología, medicina transfusional, neumología, neurocirugía, nutrición clínica, oftalmología, otorrinolaringología, proctología, quirófanos, radioterapia y física médica. También cuenta con diversas clínicas como la de VIH/SIDA, de uro-oncología, del viajero, del sueño, de salud reproductiva, de obesidad y trastornos de la conducta alimenticia, neuroendocrinología, de memoria, de trasplante hepático, de hipertensión arterial, de heridas, de enfermedad inflamatoria intestinal, de diabetes, de dislipidemias, de catéteres y hepatopancreatobiliar. Cuenta con un centro de atención integral al paciente con diabetes, centro de desarrollo de destrezas médicas, así como diversas unidades como la unidad de biología molecular, de bioquímica, de educación, de epidemiología, de investigación de enfermedades metabólicas, metabólica, de patología experimental, de propiedad intelectual, de telemedicina, de transparencia y de vacunación. El instituto también cuenta con un programa de voluntariado desde 1999.

A través de los últimos años, la disminución de los presupuestos asignados al sector salud ha impactado en la actualización de equipo y la adquisición de sistemas modernos. Para el 2024 se espera *contar con un sistema de atención a la salud universal y gratuita, donde las instituciones de alta especialidad sean parte de un sistema perfectamente armonizado para la atención de pacientes a través de un sistema eficaz de referencia y contrarreferencia*. Es también importante tener en consideración que los avances tecnológicos futuros favorecerán que los pacientes requieran acudir cada vez menos de manera presencial a una institución para ser atendidos y con ello evitar la

sobresaturación que el día de hoy presentan los establecimientos de salud. Por otro lado, que un mayor número de padecimientos podrán ser tratados de forma ambulatoria. De tal manera, que las instituciones hospitalarias serán utilizadas para el manejo de pacientes quirúrgicos y aquellos con necesidad de manejo multidisciplinario especializado que no pueda otorgarse de forma ambulatoria. (Información disponible en: <https://incmnsz.mx>)

1.4 Recursos humanos

La secretaría de salud de la CDMX cuenta con un total de 30,159 recursos humanos, de los cuales 8927 son médicos (2212 generales, 3530 especialistas, 716 odontólogos, 565 en otras labores sin contacto con pacientes, y 1904 en otros servicios), 8735 enfermeras, 1465 auxiliares de diagnóstico, 2847 profesionistas de otras carreras, 5178 administrativos y 3007 de otros.

CAPITULO IV.

ACTIVIDADES REALIZADAS EN EL SERVICIO SOCIAL

1. Productividad

1.1 Curso de metodología de la investigación

Durante el año del servicio social tomé dos cursos de metodología de la investigación. El primero fue impartido por la secretaria de salud a través de la dirección general de calidad y educación en salud de manera virtual con una duración de 32 horas.

El segundo curso que tomé fue por parte del departamento de neurología del Instituto nacional de ciencias médicas y nutrición (INCMNSZ), avalado por la Universidad nacional autónoma de México (UNAM) e impartido por el Dr. Erwin Chiquete, el cual se llevó a cabo del 16 de marzo al 10 de agosto del 2021 con una duración de 40 horas.

1.2 Curso de introducción al bioterio

Como parte de las actividades de mi proyecto obligatorias para poder trabajar con los ratones transgénicos, tomé el "Curso de Inducción a las Políticas de uso de las instalaciones del Bioterio", impartido de manera virtual por Dra. Berenice Diaz Ramos, médico veterinario y jefa del departamento del bioterio, el 20 de agosto de 2021.

1.7 Curso de vías de administración de sustancias en murinos

Dentro de las actividades del bioterio, me enseñaron a como sujetar a un ratón y las vías diferentes vías de administración que se pueden realizar en ellos como oral, intravenosa, intraperitoneal, subcutánea e intradérmica.

CAPITULO V

CONCLUSIONES DEL PASANTE SOBRE SU SERVICIO SOCIAL

1.1 En relación con su formación como persona

Considero que este año ha sido muy peculiar dentro mi desarrollo como persona, ya que nunca había estado dentro de un laboratorio de inmunología ni conocía diversos procedimientos de biología molecular y experimental. Después de realizar el año del internado, que es el parte del plan de estudios de la carrera y es el año práctico donde uno aprende y refuerza todos sus conocimientos clínicos a través del trato con pacientes y compañeros de la misma profesión o afines a las ciencias de la salud, llegar a un laboratorio donde la parte clínica es casi nula y está enfocado a procesos moleculares es un cambio muy fuerte.

Creo que cursar este año en el laboratorio me ha servido para tener más claras mis metas sobre qué quiero hacer en el futuro, siempre me interesó la investigación, sobre todo la investigación básica, pero nunca tuve la oportunidad de estar en un lugar así hasta ahora. Entrar ahí y vivir la experiencia de lo que es trabajar en protocolos de investigación básica, conocer la parte “no clínica” del área de la salud y adaptarme a otra manera de trabajo y en otro ambiente muy diferente al hospitalario me ha hecho reflexionar sobre las decisiones que debo tomar en el futuro próximo, cuando ya esté graduado y decidir si hacer primero la especialidad o realizar un posgrado en investigación. Creo que para tomar una mejor decisión sobre si hacer un posgrado en investigación, necesitaría conocer y desarrollarme más en el campo de la investigación clínica, para decidir por cuál de estas ramas de la investigación continuar.

El conocimiento que he obtenido durante este año me ha servido para ampliar mis horizontes y ver la realidad de una forma muy diferente, me ha servido para conocer la otra parte de la medicina que no es el trato con pacientes ni la aplicación de conocimiento en la clínica, que es todo el trabajo que se hace para descubrir los diferentes mecanismos, vías, moléculas o células que están implicadas en las diferentes patologías que nos enseñan en las aulas durante la formación profesional o el uso de todo lo anterior para desarrollar nuevas opciones terapéuticas. Es impresionante conocer todo lo que se hace para generar el conocimiento que como estudiante ves plasmado en los diferentes libros o artículos científicos, de cómo se desarrollan teorías de acuerdo con los resultados que se obtienen de los diferentes experimentos y comprobarlos, hacer pruebas de ensayo y error hasta llegar a una conclusión, todo eso te hace darte cuenta de todo lo que hay detrás para que todo ese conocimiento uno como médico, pueda utilizarlo en pro de la salud de las personas. También el convivir con compañeros de carreras como Química Farmacéutico Biológica, Biología, Ingeniería química, Biofísica, Veterinaria y Zootecnia e Investigación biomédica me ha servido para ampliar mis conocimientos, conocer técnicas de laboratorio y cómo usar diversos aparatos; aprender de ellos un poco de lo que realizan en sus carreras y de los diferentes conocimientos que aplican te ayuda a entender mejor todo lo que implica de manera global el área de las ciencias biológicas y como todo

el conocimiento de diferentes áreas se relaciona y se complementa con otras con el objetivo de conocer mejor nuestra realidad y saber cómo aplicarlo para un bien mayor.

Aunque por un momento tenía duda sobre estar ahí ya que al no ver pacientes no iba a desarrollar más mis habilidades clínicas que siempre van a ser una parte esencial en mi desarrollo laboral y profesional, haber cursado el año del servicio social en un laboratorio de investigación fue una gran decisión porque obtuve muchos conocimientos teóricos y prácticos que no nos enseñan en la carrera, este año fue como volver a empezar desde cero, y lo valió por todo lo que aprendí. Este año me servirá demasiado para entender desde una manera más eficaz, precisa y mejor los problemas de salud a los que uno como médico se enfrenta día a día en nuestra sociedad y verlos de una manera integral para tomar las mejores decisiones para cuidar y mejorar la salud de los pacientes con los que llegue a tener contacto en el campo de la medicina.

1.2 En relación con su formación profesional

Este año ha sido uno de los más productivos de mi desarrollo profesional y en el que he aprendido muchas cosas nuevas. El haber estado en un laboratorio de investigación básica me ayudó a reforzar mis conocimientos previos y estudiar temas relacionados principalmente a la inmunología y biología molecular, estos conocimientos me han ayudado a entender mejor como los mecanismos celulares, factores genéticos y epigenéticos se relacionan con el desarrollo de enfermedades, principalmente inmunológicas. También me ha ayudado a entender mejor el papel que juegan diversas células del sistema inmune y cómo una alteración de éstas da como resultado manifestaciones clínicas que uno como médico ven en la consulta diariamente.

Debido a que el proyecto donde estuve trabajando fue sobre lupus eritematoso generalizado, más específicamente enfocado en nefritis lúpica, he adquirido muchos conocimientos específicos y actualizados sobre esta patología, aprendí mucho sobre como diversos factores genéticos que todavía no se han estudiado bien pueden influir en el desarrollo de lupus por medio de alteración de mieloides o células T en diferentes vías de señalización. sobreexpresión de ciertas moléculas que pueden aumentar la producción de citocinas proinflamatorias o sobreexpresión de ligandos que activan de manera persistente células proinflamatorias, todos los experimentos que se realizan en el laboratorio son muy complejos y todos basados en lógica y evidencia científica. El lupus eritematoso es la enfermedad autoinmune de mayor prevalencia en el mundo y en nuestro país, muy heterogénea y de un comportamiento clínico inespecífico, que puede dañar cualquier órgano del cuerpo. Hasta la fecha se siguen investigando diversos mecanismos que puedan explicar el desarrollo de esta enfermedad, se sabe que diversos factores genéticos tienen un papel muy importante para que se active la pérdida de la tolerancia inmunológica característica de esta enfermedad, pero no se conoce bien los mecanismos por los que estos factores promuevan esta pérdida de tolerancia. Varios de los proyectos del laboratorio están enfocados en esto, en descubrir la manera en que diversos genes o factores de transcripción intervienen en el desarrollo del lupus, descubrir como variantes de un gen pueden alterar mecanismos celulares del sistema inmune e identificar posibles factores de riesgo

genéticos que en la clínica puedan ayudar a identificar de manera temprana y oportuna a pacientes de riesgo de acuerdo con su genotipo.

También me ha servido este año para utilizar de manera más eficiente herramientas de búsqueda avanzada de artículos científicos, he aprendido a leer artículos muy específicos y avanzados sobre inmunología y entender la metodología que utilizan y como interpretar los gráficos y datos que presentan y llegar a una conclusión lógica. Muchos de los artículos que llegamos a buscar también servían como sustento y referencia para realizar experimentos o poder dar los siguientes pasos en el proyecto de acuerdo con los objetivos y los resultados previos y tener más clara la idea sobre que estábamos haciendo y con qué finalidad, esta manera de trabajar al principio cuesta trabajo pero me ha servido mucho para saber cómo seguir una metodología eficiente, entender mejor los objetivos de un protocolo de investigación y como justificar todos pasos a seguir dentro de un equipo de investigación.

Realicé otras actividades ajenas a la parte del proyecto durante el año que me servirán para poder participar en proyectos a futuro e integrarme de manera más fácil a un equipo de investigación. He adquirido diferentes habilidades y conocimientos que no forman parte del plan de estudio en la carrera y lo considero una ventaja de competitividad en el campo laboral. Concluyo que dentro de la formación de un médico es muy importante adquirir conocimientos de ciencia básica y adquirir habilidades para poder desarrollarla dentro de un laboratorio ya que nos ayuda a mantenerlos actualizados constantemente. entender de una manera integral todos los procesos fisiopatológicos que vemos diario en la clínica y tomar decisiones de manera eficiente para un beneficio y bienestar de los pacientes.

1.3 En relación con su aportación a la comunidad.

Antes de entrar este año a esta modalidad de servicio social en investigación, pensé mucho sobre si tomar esta plaza o tomar la plaza de servicio social en comunidad para reforzar la clínica aprendida durante el internado médico y los años previos de formación dentro de la universidad y los diferentes campos hospitalarios. Durante el servicio casi no tuve contacto con pacientes y debido a la formación que se nos da en la unidad Xochimilco conforme al sistema modular y el tratar problemas de la realidad que afectan a nuestra comunidad y fomentar un servicio de salud de calidad y una relación médico-paciente muy humanitaria, extrañé el contacto con los pacientes y sobre todo saber que es trabajar en una comunidad que no tiene acceso a todos los servicios de salud e insumos básicos como mi institución sede del servicio. A pesar de no trabajar en comunidad, la línea de investigación de la tutora con la que trabajé este año es de lupus eritematoso sistémico, la enfermedad autoinmune de mayor prevalencia a nivel mundial y una de las patologías sobre las que más se desarrollan nuevas estrategias terapéuticas y proyectos para entender mejor su etiología.

En México, el lupus eritematoso generalizado es una de las principales enfermedades autoinmunes que afectan a la población, siendo la mayoría mujeres. Muchos pacientes con lupus eritematoso generalizado debutan con un cuadro de nefritis aguda al momento del diagnóstico, aproximadamente el 50% de los pacientes desarrollan nefritis lúpica y es la causa más común de daño renal en lupus,

adicionalmente uno de los factores de riesgo para desarrollar nefritis lúpica es tener ascendencia africana e hispánica. La nefritis lúpica es la glomerulopatía secundaria más frecuente, en años previos no se contaba con una vigilancia epidemiológica de lupus por lo que este año se creó el registro mexicano de lupus para generar una estadística confiable. Aproximadamente del 10 al 30% de los pacientes nefritis lúpica progresan a insuficiencia renal crónica y necesitan terapia de reemplazo por lo que una respuesta clínica al tratamiento es esencial para mantener la función renal a largo plazo, uno de los problemas es que a pesar las estrategias terapéuticas disponibles, muchos pacientes no responden al tratamiento y termina en ERCT, por lo que diversos factores ambientales y genéticos pueden estar ligados a la progresión del deterioro renal. Como he mencionado en párrafos anteriores, el objetivo general de este proyecto es diseccionar el papel que tiene el receptor α del factor derivado de plaquetas (PDGFR α) en el desarrollo de fibrosis renal inducida por inflamación renal secundaria al depósito de complejos inmunes, y que el polipéptido alfa de este receptor esta codificado por el gen PDGRA y estos ratones son la mejor herramienta para poder manipular la expresión de este gen y analizar la expresión de PDGFR α durante el desarrollo de nefritis en un modelo experimental *in vivo*. Se ha visto que la expresión elevada de PDGFR α se ha asociado al desarrollo de fibrosis en modelos murinos y que esta molécula se encuentra aumentada en biopsias renales de pacientes con nefritis lúpica, por lo que es posible que esta molécula sea muy importante durante el proceso inflamatorio presente en el mesangio, module la fibrosis renal y que su expresión sea clave para el deterioro de la función renal de los pacientes.

Considero que mi aportación a la comunidad es muy diferente a la de muchos de mis compañeros que fueron a clínicas o a comunidad ya que la población con la que trabajé este año fueron ratones transgénicos. Los ratones transgénicos tienen un papel muy importante en el desarrollo de la investigación médica y son los animales más utilizados en modelos experimentales para estudiar enfermedades debido a que la organización de su DNA y la forma en la que se expresan sus genes son muy similares a las de los seres humanos, aparte de que varios de sus sistemas tienen similitudes con los de los humanos como el nervioso e inmunológico. La manipulación de genes en estos ratones ha permitido comprender mejor tanto la fisiología humana como la etiología de diversas patologías. Los resultados de este proyecto, podrían ser claves para entender mejor la fisiopatología de la nefritis lúpica, así el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas encaminadas a disminuir el desarrollo de fibrosis renal, mejorar la calidad de vida y sobrevivencia de los pacientes a largo plazo, así como identificar a pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollar IRCT de acuerdo con su genotipo. Debido a que es un proyecto muy grande y yo solo trabajé en parte de un objetivo específico, este trabajo beneficiará a la comunidad a largo plazo.

1.4 En relación con su institución educativa.

Considero que la Universidad Autónoma Metropolitana me ha dado las herramientas necesarias para saber enfrentar los problemas de salud de nuestra sociedad de la mejor manera, darles un trato humanitario a los pacientes y ser autodidacta para adquirir nuevos conocimientos por medio de la investigación y el uso de recursos bibliográficos indispensables para estar siempre actualizado en

temas de la salud. En comparación con otras universidades siento que mi institución tiene la ventaja de que desde los primeros trimestres nos prepara mucho en la práctica clínica, desde el cuarto trimestre combinamos la teoría y la práctica, y creo que eso ha sido elemental para que mis compañeros y yo podamos ser profesionistas capaces y competentes debido a que no solo mantienes la información impartida en clase sino que la pones en práctica diario y eso hace que el aprendizaje sea más didáctico y más fácil de entender. Durante el año del internado médico de pregrado me di cuenta de que el haber tenido prácticas desde el segundo de la carrera nos daba mucha ventaja en comparación con mis compañeros, ya que muchos no llegaban con los conocimientos necesarios para poder realizar diversos procedimientos esenciales en el área de hospitalización, también me ha permitido ser más ágil y eficiente durante las prácticas que he tenido este año sin entorpecer el trabajo de mis compañeros. Estudiar en la UAM también me ha servido para saber cómo integrarme y trabajar en un equipo, lo cual considero esencial en la carrera de medicina, así como cumplir con el rol que tengo de manera profesional dentro del ámbito laboral y tener un sentido de compañerismo hacia los demás, ya que, aunque haya diferencias, al final todo el trabajo realizado es para el beneficio del equipo y en el caso de la medicina, también para los pacientes.

La carrera de medicina dentro de mi universidad es una de las mejores del país y ha sido la mejor decisión el haber escogido a la UAM como mi alma mater, también siempre estaré agradecido con que haya sido aceptado en la comunidad universitaria y que la institución me haya brindado la oportunidad de realizar una licenciatura. Aunque la manera en que la carrera que se imparte es muy buena considero que hay ciertos puntos que se deberían mejorar, el más importante a mi parecer es reforzar la teoría ya que en un trimestre vemos muchas cosas que en otras universidades se ven en seis meses o hasta en un año por lo que creo que hay temas muy importantes que no alcanzamos a ver del todo bien y hay materias que considero que se deberían ver en dos módulos como urgencias médico quirúrgicas, inmunología y reumatología, anatomía patológica, neurología, psiquiatría, cardiología e infectología; también debería reforzarse el temario del carrera en el área de la embriología, endocrinología, genética médica y hematología. Al cursar el año del servicio social en un laboratorio de investigación básica, reflexioné acerca de que debería ser importante que en la universidad llevemos un curso básico sobre ciencia básica y su aplicación en un laboratorio. Creo que en el plan de estudios no se considera tanto este aspecto a desarrollar a lo largo de la carrera en contraste con la clínica y es importante que también se contemple que las siguientes generaciones tengan conocimientos básicos sobre esta área ya que, basado en mi experiencia de este año, aprender sobre estos temas son una gran herramienta para integrar de mejor manera conocimientos teóricos aplicados a la clínica, conocer mejor la fisiopatología de las enfermedades y saber tomar mejores decisiones a la hora de hacer un diagnóstico y cuestionarse sobre cuál sería la mejor opción terapéutica con base en los conocimientos generados y las actualizaciones vistas dentro de las prácticas de investigación básica. Considero que la coordinación de la carrera de medicina debería tener convenios con instituciones dedicadas a la investigación como los institutos

de salud, hospitales de tercer nivel o diferentes centros para crear rotaciones en estos lugares durante la carrera y promover veranos de investigación, esto permitirá que las siguientes generaciones tenga una formación en investigación a cargo de tutores de renombre en el campo de la ciencia y esto sea de gran peso para el *curriculum* de los egresados y de mayor prestigio a nuestra institución, así como hacer que las siguientes generaciones tengan la capacidad de llegar a ser grandes investigadores desde su egreso de la licenciatura. También debería contemplarse dentro del plan de estudios cursos de inglés médico y certificación de ACLS y BLS.