



Cuéntanos tu tesis

Un viaje extraordinario. Mis estudios en el doctorado

MARÍA ADELINA SCHLIE GUZMÁN

Dos eventos fueron decisivos para continuar mis estudios de doctorado. El primero a finales de 1996 con la creación a nivel nacional del Programa del Mejoramiento del Profesorado (PROMEP -SEP), el cual fue diseñado para mejorar el nivel de habilitación del personal académico en las universidades públicas (en la UNICACH sólo se contaba con el 19.20% de académicos con posgrado) y el segundo en el 2003 con la firma del convenio de la UNAM- UNICACH para que esta última fungiera como sede externa del programa de Posgrado en Ciencias Biológicas, UNAM. Yo trabajaba en la UNICACH desempeñando funciones académicas y administrativas. ¿Cómo desaprovechar esta conjunción de situaciones favorables para continuar con el doctorado y regresar a una de las actividades que más me han apasionado?: la investigación. No fue fácil la decisión: mi familia, mis amigos, mi residencia... vencidas mis dudas me presenté a los exámenes de admisión, de Inglés y a la presentación de un proyecto sobre la actividad antitumoral *in vivo* e *in vitro* de dos acetogeninas (laherradurina y cherimolina-2) de *Annona diversifolia* Saff. ¡Y los pase! Fuimos siete compañeros los que conformamos esta primera generación hacia un viaje desconocido y deseado.

El proyecto se estructuró en varias etapas (llamadas aquí estaciones) y al PRODEP le solicité una beca de apoyos complementarios para la adquisición de algunos materiales y mi manutención cuando estuviera fuera de Tuxtla

Gutiérrez (las comprobaciones eran meticulosas...peso por peso). El proyecto no era fácil. En la UNICACH no existían las facilidades para el trabajo de cultivo de células y tampoco los animales de laboratorio requeridos.

El viaje hacia la primera estación se inició con el apoyo del laboratorio de Fisiología Vegetal UNICACH con el aislamiento de los compuestos a probar (las acetogeninas son moléculas específicas de plantas de la familia Annonaceae como la guanábana, la papaúsa o la anona) por ello, reconozco la labor de la Dra. Alma Rosa González Esquinca quien fuera mi tutora principal. Al mismo tiempo se escribió a varios investigadores para que nos ayudaran a contestar la pregunta ¿Las acetogeninas inhiben el crecimiento de células carcinogénicas en cultivos bajo condiciones controladas? ¡Salté de gusto cuando un investigador (Dr. Alejandro García Carrancá) contestó que estaba dispuesto a recibirme en el Instituto Nacional de Cancerología de la Ciudad de México (INCAN-SSA), ¡y tenía las instalaciones y las líneas celulares requeridas! Esta Institución es líder en oncología. Así que me despedí de la familia, busqué hospedaje cerca del INCAN y empecé a trabajar. Lo único que se me dijo al llegar fue: "Llegas temprano, no sabes a qué hora sales y trae tu bolsa de dormir". Durante esa época recuerdo que al trabajar con los cultivos pensaba constantemente: "No contaminar, no contaminar, no contaminar". Los resultados fueron muy buenos, (claro, lo digo yo) y se

podieron seleccionar dos líneas carcinogénicas sensibles a las acetogeninas y facultadas para formar tumores sólidos en animales de experimentación.

La pregunta durante el viaje a nuestra segunda estación fue: ¿Las acetogeninas inhiben el crecimiento *in vivo* de los tumores? Se requería de una línea de ratones capaces de aceptar células cancerígenas humanas y desarrollar tumores sólidos (xenoinjertos). Se encontró una cepa denominada de ratón atímico o “desnudo” (Nu/Nu) ya que no presenta pelo y su respuesta inmune es prácticamente ausente, por lo que deben de vivir en ambientes estériles (ratones casi de burbuja). Sólo los criaba el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Subirán, por lo que a través del INCAN los pudimos adquirir a precios muy bajos; trabajar con este tipo de animales de experimentación fue una experiencia impactante.

Dos líneas celulares cancerígenas (Hela o cáncer cérvico-uterino y SW 480 de cáncer de colon) las pudimos implantar y los tumores a los 30 días tenían el tamaño de una canica grande. Los compuestos administrados en la base del tumor inhibían su crecimiento, pero hasta cierto punto. Después de cierta dosis, los ratones mostraban deterioro en el andar, perdían peso y finalmente morían. Ello me llevó a reflexionar que, aunque eran moléculas “de origen natural”, su exceso puede ser nocivo. Un buen ejemplo son los opiáceos que funcionan como analgésicos en dosis controladas, desgraciadamente su uso inadecuado los convierte en moléculas adictivas en los humanos. Otro inconveniente para la administración de las acetogeninas fue su insolubilidad en agua, lo que dificultaba su administración.

El último trayecto de nuestro viaje consistió en probar las acetogeninas en su sitio blanco

de actividad. Algunos autores ya habían reportado que, en partículas de mitocondrias, estos compuestos inhibían al complejo I de la cadena respiratoria (o de transporte de electrones) por lo que la respiración celular, así como la generación de adenosina trifosfato (ATP) en este orgánulo, se reducía (se vale poner un poco de bioquímica). La pregunta fue: ¿Las acetogeninas inhiben la respiración en las células completas? Así que nuevamente recurrimos a los investigadores expertos en el tema y nuevamente la suerte estaba de mi lado, pues el Dr. Rafael Moreno Sánchez, del Departamento de Bioquímica del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chavez- SSA, se interesó en el estudio. Ellos tenían una línea celular de hepatoma de roedores adecuada para estos estudios, además de la experiencia y equipo necesario para medir el consumo de oxígeno en estas células, y ¡las células dejaron de consumir oxígeno aun en presencia de concentraciones muy bajas de las acetogeninas! Las siguientes preguntas fueron obvias: ¿Se reduce la respiración en las mitocondrias en presencia de las acetogeninas? ¿La síntesis de ATP disminuye? Así que en este mismo laboratorio se aislaron mitocondrias funcionales de la línea celular y se procedió a ponerlas en contacto con las acetogeninas. La respuesta fue que las mitocondrias dejaron de consumir oxígeno al tiempo que se abatió la conversión de ADP + Pi en ATP.

Parece fácil, pero fueron jornadas de 24 horas y solo se salía a medio comer. Desde el sacrificio de los animales, la obtención de células, la purificación de mitocondrias hasta los ensayos con las diferentes concentraciones de los compuestos debía realizarse en continuo o las mitocondrias podían romperse. Si esto pasaba se debía iniciar desde la inoculación de los animales y eran semanas perdidas. Creo que



cuando terminamos solo pensaba en dormir, comer o tener un fin de semana con mis dos hijos en Chiapas.

En esos tiempos la Universidad firmó una serie de convenios con el Programa de Fortalecimiento Institucional (PIFI- SEP) que brindaba facilidades para estancias académicas aún en el extranjero. Así que tuve la fortuna de ir a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia, España, donde me recibió el Dr. Diego Cortés, cuyo grupo de trabajo había publicado el efecto variado de las acetogeninas en las partículas submitocondriales. Los resultados coincidieron. Las acetogeninas tenían un efecto inhibitorio sobre la respiración celular y de manera semejante a otros inhibidores específicos del complejo I en este orgánulo.

Finalmente, muchas de las piezas encajaron. De manera simple podemos decir que las acetogeninas inhiben la respiración en la mitocondria y reducen la síntesis de ATP. Las células cancerosas requieren de altos niveles energéticos, por lo que en las células expuestas a estos compuestos se impide su alta proliferación. Sin embargo, este rompecabezas llamado acetogeninas tiene aún muchas piezas escondidas.

Por último, reconozco que fui muy afortunada en este asombroso viaje, agradezco a todos los investigadores e instituciones que me

otorgaron conocimientos y facilidades para llegar al final. Se me permitió conocer otras formas de trabajo y cooperación. Tuve compañeros increíbles con gran sentido de colaboración, lo que acrecentó mi responsabilidad de un trabajo limpio y ordenado. Aún hoy mantengo muchos de sus métodos de trabajo. A mi familia todo mi reconocimiento por soportar mis meses de ausencia, pues en palabra de uno de mis hijos (tenía 10 años) "a nosotros también nos ha costado"

P A R A C O N O C E R M Á S

Schlie Guzmán, María Adelina. (2009). Actividad antitumoral de la herra durina y cherimolina-2, acetogeninas de *Annona diversifolia* Saff". Tesis de Doctorado. Universidad Nacional Autónoma de México, México. Recuperado de <https://repositorio.unam.mx/contenidos/76528>

D E L A A U T O R A

Dra. María Adelina Schlie Guzmán. adelina.schlie@unicach.mx

Laboratorio de Biología molecular y Genética, Instituto de Ciencias Biológicas. Universidad de Ciencias y Artes de Chiapas.

<https://labiomgen.unicach.mx/index.php?p=page&v=Mg==>