



UNIVERSIDAD
AUTÓNOMA
METROPOLITANA

DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA



JDIE. 2024.1.05.02

Ciudad de México, a 13 de mayo de 2024.

DR. ROMÁN LINARES ROMERO
PRESIDENTE DEL CONSEJO DIVISIONAL
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA
P R E S E N T E

Asunto: Solicitud de Registro de Proyecto de Investigación.

Por este medio le solicito incluir en el orden del día de la próxima sesión del Consejo Divisional que usted, acertadamente, preside, el registro del Proyecto de Investigación

Metabolitos cuantificables por resonancia magnética en lesión de medula espinal implantada con polímero derivado del pirrol

cuyo responsable es el **DR. Jun Carlos Axayácatl Morales Guadarrama**, adscrito a este Departamento y, en particular, al Área de Procesamiento Digital de Señales e Imágenes Biomédicas.

Le agradezco su atención y quedo a sus órdenes para cualquier duda o aclaración.

Atentamente
"Casa abierta al tiempo"



M. en C. Omar Lucio Cabrera Jiménez
Jefe del Departamento de Ingeniería Eléctrica

UNIDAD IZTAPALAPA

Av. Ferrocarril San Rafael Atlixco, Núm. 186, Col. Leyes de Reforma 1A Sección, Alcaldía Iztapalapa, C.P. 09310, Ciudad de México.

Tels.: [Redacted] www.die.izt.uam.mx

Metabolitos cuantificables por resonancia magnética en lesión de medula espinal implantada con polímero derivado del pirrol

I-2. Dr. Juan Carlos Axayacatl Morales Guadarrama, 6 horas semanales

I-3. Participantes

Nombre	Adscripción	Dedicación semanal
Diana Osorio Londoño	UAM-I. Profesor Asociado Tiempo completo (determinado)	6 hrs.
Yessica Heras Romero	UAM I. Posgrado en Ing. Biomédica (Posdoctorado)	6 hrs.
Puebla García Melissa Ashley	UAM I. Lic. en Ingeniería Biomédica (Proyecto Final)	6 hrs.
Ortega Cruz Thania	UAM I. Lic. en Ingeniería Biomédica (Proyecto Final)	6 hrs.

I-4. Área de Procesamiento Digital de Señales e Imágenes Biomédicas, Departamento de Ingeniería Eléctrica.

I-5. Objetivo General

Determinar los cambios fisicoquímicos por medio de la cuantificación de metabolitos *in vivo* en la evolución de la recuperación motora después de una lesión traumática de la medula espinal (LTME) implantada con polímero derivado del pirrol (PPPy).

Objetivos particulares

- Sintetizar PPPy por el método de síntesis por plasma.
- Implantar PPPy en la médula espinal de roedores a los que se les inducirá LTME.
- Dar seguimiento por ERM *in vivo*, mediante los metabolitos: Cho, Cr, NAA y m-Ins; así como sus relaciones.
- Dar seguimiento por Imágenes por tensor de difusión (DTI) *in vivo*, mediante los biomarcadores: FA, ADC, RA, RD y tractografía.
- Estudiar la respuesta motora de los miembros afectados en murinos mediante la escala Basso-Beattie and Bresnahan (BBB).
- Analizar los datos obtenidos de recuperación motora, ERM y DTI. Desarrollar su estadística, como ANOVA, y determinar sus correlaciones.

1-6. Antecedentes

El desarrollo de este trabajo encaja con el plan nacional de desarrollo, en su apartado **Ciencia y tecnología**. Las terapias que pretenden contribuir a la recuperación motriz y sensorial de sujetos con LTME son diversas, desde las ya aplicadas a nivel clínico hasta experimentales, sin ofrecer aún una recuperación completa del tejido nervioso afectado, grandes esfuerzos se han concentrado en la recuperación motriz de modelos animales que quedan comprometidos tras una LTME utilizando materiales bioactivos que promueven interacciones celulares y aportan un cambio en el microambiente del sitio de lesión, reflejándose en la recuperación motora del tren posterior. El pPPy es un material biocompatible, que por su método de síntesis presenta propiedades eléctricas particulares en el medio biológico, sin trazas de otros compuestos oxidantes que puedan producir respuestas adversas. Este material ha demostrado efectos terapéuticos en la recuperación de LTME en rata y en mono Rhesus, mediante la neuroprotección del tejido ante los efectos del daño secundario, lo cual favoreció la recuperación de la locomoción de patas posteriores. Estos efectos se atribuyen a la riqueza química del pPPy, donde se destaca la presencia de aminas primarias y secundarias, nitrilos y secciones alifáticas que constituyen un material complejo con afinidad a integrinas que unen a la matriz extracelular lo cual podría explicar la capacidad de interacción celular del polímero.

1-7. Descripción

La lesión traumática de médula espinal (LTME) causa una discapacidad neurológica grave, con gran repercusión médica y socioeconómica. En el mundo se estiman más de 2.5 millones de personas que viven con una LTME.

Se ha reportado el uso de diferentes tratamientos después de una LTME. La mayoría de las estrategias no han recuperado significativamente las funciones motoras o sensoriales de los sujetos.

Hemos reportado que modelos experimentales implantados con materiales derivados del pirrol sintetizados por plasma (PPPpy) después de la LTME recuperan movimientos voluntarios. Estos experimentos se están desarrollando hacia su posible aplicación clínica. El uso de polímeros sintetizados por plasma derivados del pirrol para la neuro protección y la reconexión del sistema nervioso central cuenta con patentes de la UAM, aceptadas alrededor del mundo.

En este trabajo se implantarán PPPpy en una LTME, dando seguimiento a los sujetos con la evaluación de la respuesta motora (BBB), imágenes de resonancia magnética (IRM) y espectroscopía por resonancia magnética (ERM) in vivo. Se determinarán los cambios fisicoquímicos por medio de la cuantificación de metabolitos in vivo en la evolución de la recuperación motora después de una LTME implantada con PPPpy y la determinación de sus propiedades viscoelásticas.

Se incorporarán estudiantes de la UAM-I de **Licenciatura y PostGrado**.

Se divulgarán los resultados obtenidos en foros y/o congresos nacionales e internacionales; los resultados a su vez permitirán la presentación de artículos de investigación sometidos en revistas internacionales con arbitraje estricto, y por supuesto la difusión de estos. Con dichos resultados se mostrará la viabilidad de dar seguimiento in vivo a la recuperación funcional mediante ERM e IRM. Además, presentar datos y herramientas que podrían expandir el uso de variables cuantitativas de IRM y ERM, como evaluación complementaria del diagnóstico clínico.

Metodología

Los polímeros se sintetizarán por el método de polimerización por plasma; las variables a controlar son el tiempo de síntesis y la energía. La estructura y propiedades del polímero se estudiarán mediante espectroscopía IR y microscopía electrónica de barrido.

Se utilizarán ratas Wistar hembras adultas peso corporal entre 230 gr y 250 gr, provenientes del **bioterio de la UAM-I**. Los animales se alojarán en grupos de 4-5 individuos en jaulas de 40x50cm, con cama sanitaria, con agua y alimento *ad libitum*, dentro de un espacio exclusivo para su alojamiento, a una temperatura de 22°C, con ciclos de 12h luz/12h oscuridad. Se mantendrán en condiciones de limpieza. Los animales tendrán atención diaria y verificación del estado general de salud.

Se utilizarán 12 ratas divididas en 2 grupos:

- Control: Ratas con lesión de la médula espinal.
- Implante: Ratas con lesión de la médula espinal implantada el día de la lesión.

Para la lesión de la médula espinal, los animales serán anestesiados por vía intramuscular con una mezcla de 77,5 mg de Ketamina y 12,5 mg de clorhidrato de Xilazina por kg/peso corporal. Una vez asegurada la completa anestesia del animal y que éste no responda a ningún estímulo doloroso, se le aplica lubricante ocular y se procede con el protocolo de cirugía, los animales se someterán a una laminectomía de 2 niveles (T9 y T10). Se realizará la sección completa de la medula espinal. El implante del material se realizará en el mismo sitio de la lesión según el grupo asignado. Posteriormente se cierran meninges y se sutura en dos planos.

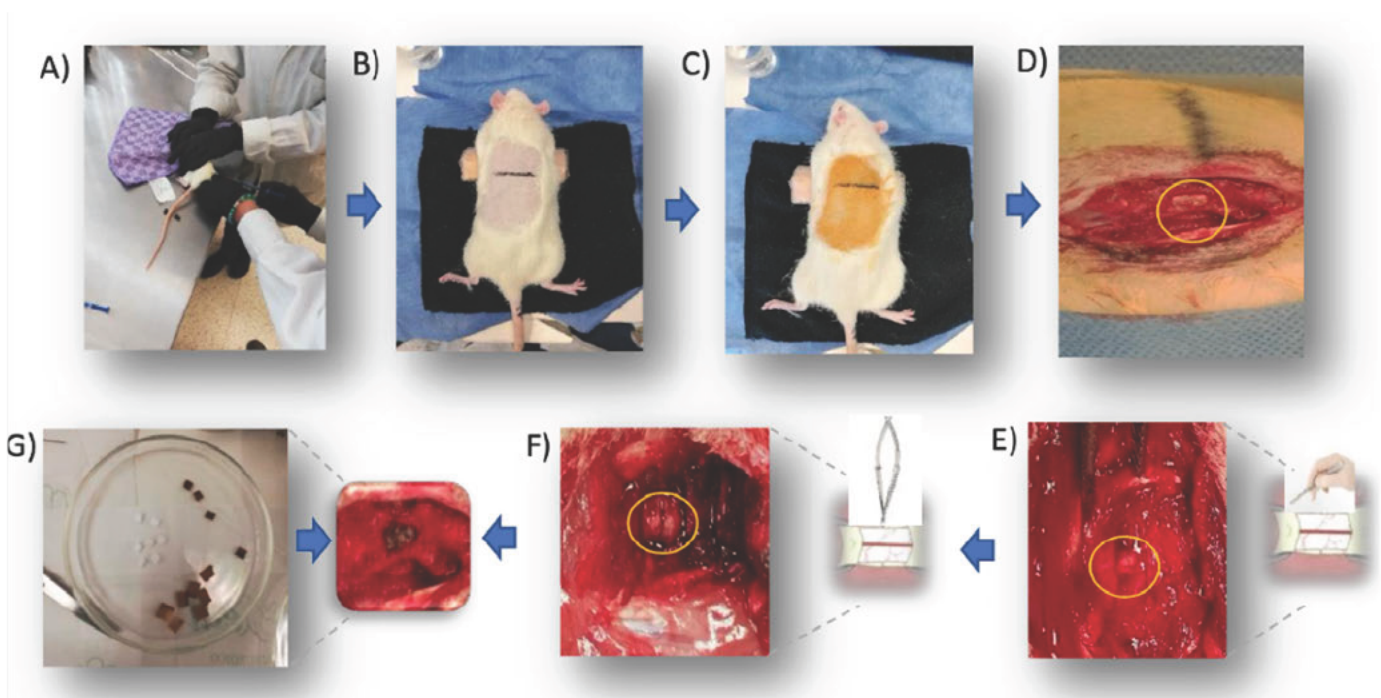


Figura 1 Laminectomía a nivel de novena vertebra torácica (T9). A) Aplicación de sedante y anestésico vía intramuscular (IM), B) y C); Localización de T9 y desinfección de piel; D) Laminectomía; E) Corte de meninges de forma longitudinal; F) Corte transversal en la médula espinal; G) Colocación de PPPy

Los cuidados postoperatorios incluyen la aplicación de analgesia (buprenorfina) por 3 días y antibiótico (enrofloxacin) por 5 días después de la cirugía. Después de la cirugía y durante el periodo de evaluación, los animales se alojan nuevamente en su ambiente habitual, se les facilita el acceso a agua y alimento *ad libitum*, y cuentan con vaciado manual de la vejiga y evaluación del estado de salud diariamente.

Los estudios de resonancia magnética se realizarán en un escáner Phillips de 3 Teslas Achieva del CI3M: el día de la lesión, cuatro y ocho semanas después de la implantación del polímero; las ratas se sedan, se les cubren las orejas con ayuda de unas gasas para reducir el estrés del ruido que genera el escáner, y finalmente se inmovilizan para evitar movimientos durante la adquisición; las secuencias propuestas de adquisición son:

- **T1W.** - Gradient Echo (GE-3D): TE= 4.55ms; TR= 9.91ms; Slice Thickness= 0.8mm; Matriz= 308x227.
- **T2W.** - Fast Spin Echo (TSE), TE= 80ms; TR= 3,000ms, Slice Thickness= 2.0mm, Matriz= 348x373.
- **ERM.** - Point Resolved spectroscopy (PRESS). Requiere supresión de agua con la secuencia chemical shift selective (CHESS) y un shimming. Este vóxel se superpuso a imágenes en cortes coronales y sagitales; obtenidas por T1 y T2 para poder definir y marcar la lesión a estudiar; TR = 2,000ms; TE = 144ms; Slice Thickness =5mm.
- **EPI-DTI.** - Secuencia EPI, con 32 direcciones de muestreo, valor b= 800s/mm²; TR = 2,500ms; TE = 84.25ms; Slice Thickness=1.5mm; Matriz = 148 x 145.

Ocho semanas después de la lesión se practica eutanasia a los sujetos experimentales y fijación en formaldehído mediante perfusión intracardiaca para la extracción de la médula espinal con el fin de realizar estudios histológicos y resonancias magnéticas post-mortem.

1-8. Recursos disponibles

El presente proyecto fue seleccionado como beneficiario de la “**CONVOCATORIA PARA POSTULACIÓN DE PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN POR PERSONAL ACADÉMICO DE INGRESO RECIENTE**”.

1-9. Infraestructura disponible

- Los sujetos experimentales serán proveídos por el bioterio de la UAM-I, adicionalmente se cuenta con una relación de apoyo con el Bioterio de la UAM-I, para todo lo relacionado con los animales, manejo, alimentación y bienestar animal.
- En el área de Física de la UAM-I se dispone de un reactor de polimerización por plasma, equipos de espectroscopia infrarroja con reflectancia total atenuada y microscopía electrónica de barrido.
- El Centro Nacional de Investigación en Imagen e Instrumentación Médica, UAM-I, cuenta con escáner de resonancia magnética y equipo de quirófano experimental.

I-10. Fuentes de financiamiento

Se cuenta con la asignación de recursos provenientes de la UAM, además se participará en las diversas convocatorias de investigación como, por ejemplo: CONAHCyT y SECTEI.

I-11. Indicadores de desempeño

En la siguiente tabla se contabiliza el trimestre en el que se finalizarán productos.

Producto	Trimestre 1	Trimestre 2	Trimestre 3	Totales
Artículo científico en revista internacional indexada	0	0	1	1
Proyecto final de licenciatura	0	0	2	2
Servicio Social	0	1	1	2
Taller	0	1	1	2
Póster	0	0	1	1
Vídeo	0	0	1	1
Total	0	2	7	9

I-12. Fecha de inicio, duración y planeación.

Inicio: Julio 2024

Duración: 2 años

Planeación, metas por etapas anuales

Año 1
Descripción de la etapa
Síntesis de polímeros, caracterización mecánica; Primera etapa de lesión, implantación y evaluación de sujetos experimentales.
Metas
Sintetizar polímeros derivados del pirrol
Obtención del modelo hiperviscoelástico de la medula para elementos finitos.
Validación del modelo computacional y análisis de sensibilidad de malla.
La estructura y propiedades del polímero se estudiarán mediante espectroscopia infrarroja de reflectancia total atenuada, microscopía electrónica de barrido, pruebas mecánicas, entre otros.
Procedimiento quirúrgico en la mitad de los sujetos experimentales para lesionar e implantar el PPPy
Adquisición de resonancias magnéticas de sujetos experimentales desde antes de la lesión y hasta el final del período de recuperación.
Evaluar la recuperación motora, mediante la escala de evaluación BBB durante toda la etapa de recuperación.
Año 2
Descripción de la etapa
Segunda etapa de lesión, implantación y evaluación de sujetos experimentales. Evaluación cuantitativa por carga de impacto. Análisis y difusión de los datos obtenidos.
Metas

Realizar el procedimiento quirúrgico en la segunda mitad de sujetos experimentales para lesionar e implantar el PPPy

Realizar resonancias magnéticas de sujetos experimentales desde antes de la lesión hasta el final del período de recuperación.

Evaluar la recuperación motora, mediante la escala de evaluación BBB durante toda la etapa de recuperación.

Realizar análisis estadístico de la escala BBB.

Simulación numérica de medula espinal implantada con pirrol, obtener biofidelidad aceptable.

Reproducción numérica de los mecanismos de daño tanto de la integridad-estructural como biomecánico en la lesión.

Realizar análisis de los parámetros obtenidos del post procesamiento de IRM.

Difusión de resultados en foros nacionales y / o internacionales.

Redacción y envío del artículo de investigación.

Generación del video de difusión.

I-13. Palabras clave

Metabolitos, espectroscopía por resonancia magnética, lesión de medula espinal, polímero derivado del pirrol, síntesis por plasma.

I-14. Prueba de viabilidad

Con el fin de mostrar la viabilidad de la propuesta, se adquirieron las secuencias definidas anteriormente. A continuación, se muestran ejemplos de datos obtenidos en el escáner 3T del CI3M, con una antena neurovascular.

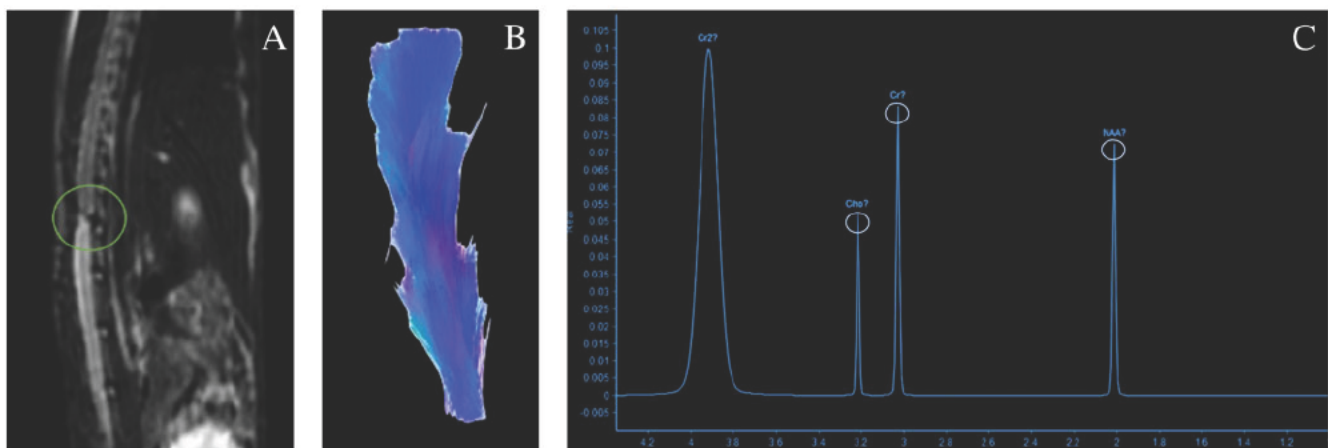


Figura 2 Prueba de viabilidad. A) Imagen T2W; B) Tractografía derivada de adquisición DTI; C) Espectro procesado derivado de adquisición PRESS.

I-15. Resultados esperados

Determinar cambios fisicoquímicos por medio de la cuantificación de metabolitos por ERM, biomarcadores derivados de DTI y el estudio de la respuesta motora en la evolución de la recuperación motora después de una LTME implantada con PPPy.

Generación de nuevos conocimientos

- Estadísticas de evolución de metabolitos por ERM en un modelo LTME
- Estadísticas de evolución de biomarcadores derivados de DTI en un modelo LTME.
- Estadísticas sobre la evolución de la respuesta motora mediante la escala BBB en un modelo LTME.
- Correlación BBB, ERM y DTI.
- Difusión de los resultados obtenidos en foros y/o congresos nacionales y/o internacionales.
- Artículo de investigación en revista internacional con estricto arbitraje (enviado y en proceso de revisión).

Resultados académicos

- Incorporación al proyecto de al menos dos alumnos de la UAM-I como proyecto terminal.
- Incorporación al proyecto alumnos de la UAM-I como servicio social.
- Incorporación de la asistente de posgrado en Ingeniería Biomédica de la UAM-I, Diana María Osorio Londoño.

Acciones de apropiación social del conocimiento generado

- En los congresos: “Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica (CNIB)” y/o “Congreso Nacional de Ingeniería Biomédica de Universidades Tecnológicas y Politécnicas (CONAIB)” se presentarán talleres sobre el procesamiento de ERM y DTI.
- La información generada a partir de las cirugías realizadas a los sujetos experimentales contribuirá con las notas del profesor de la asignatura de Cirugía Experimental del posgrado de ingeniería biomédica.
- Se generarán vídeos para el fomento de las vocaciones científicas.
- Se difundirá el empleo de ERM en LTMS en foros como: la Academia Mexicana de Cirugía o el Foro Nacional de investigación en Salud, para promover su uso en la clínica.

I-16. Alineamientos

Objetivos de la Agenda de Desarrollo Sostenible 2030

- 3) Salud y bienestar
- 17) Alianzas para lograr los objetivos

Plan Especial de Ciencia, Tecnología e Innovación (PECiTI)

- 1.- Fortalecimiento de la Comunidad Científica.
- 2.- Ciencia de Frontera.
- 4.- Desarrollo y Transferencia de Tecnología.
- 6.- Información y Prospectiva Científica con Impacto Social.



UNIVERSIDAD AUTONOMA METROPOLITANA

DR. JUAN CARLOS AXAYACATL MORALES GUADARRAMA
DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA ELÉCTRICA

Planes de desarrollo institucional UAM.

- Investigación, apartado b) Desarrollar investigación enfocada en el desarrollo social y económico.
- *Preservación y difusión de la cultura, apartado a) Articular y ejecutar un programa institucional de cultura que contemple la difusión del conocimiento, las artes visuales y escénicas, la producción y distribución editorial y la comunicación apoyada en medios y tecnologías de frontera.*



Laboratorio Nacional, Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación
Médica División de Ciencias Básicas e Ingeniería Departamento de Ingeniería Eléctrica

Av. San Rafael Atlixco No. 186 Col. Vicentina, 09340 A.P. 55-534 Iztapalapa, México, D.F. Tel.

www.uam.mx