

Dr. Juan Armendáriz Borunda

Insistir, resistir, persistir y nunca desistir

VOCES DE LA CIENCIA

Si alguien me hubiera pronosticado que un día conseguiría el máximo galardón a nivel nacional que un científico mexicano puede obtener, pensaría que estaba bromeando. Sin embargo, el 17 de julio del 2024 recibí el Premio Nacional de Ciencias “Dr. José Mario Molina” por parte de la Presidencia de nuestro país en el Museo Nacional de Antropología de la Ciudad de México. Debo aclarar que este premio es el primero y el único otorgado a un académico de la Universidad de Guadalajara (UdeG).

Una de las mayores satisfacciones que me ha dado el ser científico es saber que los resultados de mis investigaciones hoy son una realidad para el tratamiento de diversas enfermedades que cursan con fibrosis; especialmente la fibrosis hepática avanzada (cirrosis) y la fibrosis pulmonar que se instala en pacientes después de padecer COVID-19 crónica (*long-COVID-19*, como se conoce en inglés).

Soy bioquímico egresado de la Universidad Autónoma de Chihuahua y posteriormente realicé la maestría y doctorado en Bioquímica por el Centro de Investigación y de Estudios Avanzados (Cinvestav) del Instituto Politécnico Nacional, y cuento con un postdoctorado en Biología Molecular por la Universidad de Tennessee, Estados Unidos. En abril de 1994 fui invitado a regresar a México, específicamente a la UdeG, lográndose mi



repatriación por el entonces Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (Conacyt). Fui uno de los dos fundadores del doctorado en Ciencias en Biología Molecular en Medicina, el primero de su clase en el país; además, fundé el Departamento de Biología Molecular y Genómica y el Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica del Centro Universitario de Ciencias de la Salud (CUCS), del cual actualmente continúo siendo el director.

Desde mis inicios en la investigación he trabajado con enfermedades que cursan con fibrosis, este hecho marcado por quien fuese mi mentor en la maestría y doctorado, el doctor Marcos Rojkind.

Durante mi posdoctorado me entrené en terapia génica y para los años de mi regreso a México continué trabajando en ese campo. La terapia génica consiste en sustituir genes defectuosos con genes saludables o agregar genes que ayuden al cuerpo a combatir o a tratar diversas enfermedades. Para el envío de estos genes se utilizan virus “domesticados” que funcionan como vehículos que transportan a los genes a su órgano destino. En ese momento me pregunté ¿y si utilizamos la terapia génica para el tratamiento de la fibrosis hepática? Entonces, mi grupo de investigación ensayó el envío de genes como el del activador del plasminógeno tipo urocinasa (uPA), que es un iniciador de la degradación de la matriz extracelular en un modelo de cirrosis en ratas, demostrando una reversión de la fibrosis y un mejoramiento de la función del hígado. Posteriormente, enviamos el gen de la enzima metaloproteínasa 8, que se encarga de degradar específicamente al exceso de colágena, obteniendo resultados similares al primer modelo. Soy pionero a nivel mundial en implementar la terapia génica para el tratamiento de la fibrosis hepática avanzada o cirrosis, lo cual me permitió publicar en revistas especializadas y de muy alto factor de impacto a nivel internacional, como *Molecular Therapy* y *Gastroenterology*. La terapia génica ha vuelto a tomar relevancia, y hoy en día se utiliza para tratamiento de diversas enfermedades genéticas. Esto nos ha impulsado a continuar trabajando en este campo, experimentando nuevas vías de administración para hacer más eficiente la llegada de los genes al órgano blanco (hígado o pulmón), con la esperanza de que este tratamiento también impacte positivamente a los pacientes en un futuro cercano.

Dentro de mis objetivos de encontrar tratamientos para la fibrosis, en el año 2000 propuse a la pirfenidona, una molécula antifibrótica y antiinflamatoria, para que pudiese funcionar en el hígado enfermo y patenté una nueva formulación, llamada pirfenidona de liberación prolongada con una mejor

farmacocinética y que permite que la molécula permanezca más tiempo en el organismo y pueda llevar a cabo su función de manera efectiva. En pocas palabras, mi grupo de investigación demostró que el tratamiento con pirfenidona revierte la fibrosis hepática en humanos. En modelos experimentales describimos las vías moleculares por las cuales el fármaco actúa y en pacientes con fibrosis hepática se demostró la reversión del grado de fibrosis, el restablecimiento de la función hepática y el mejoramiento en la calidad de vida de los pacientes. Fui el primero en proponer a nivel mundial la pirfenidona para el tratamiento de la fibrosis hepática, lo cual fue publicado en revistas de altísimo prestigio, como *Gut* y *Journal of Hepatology*. En la actualidad pirfenidona ya es una realidad y se prescribe a pacientes para el tratamiento de la fibrosis hepática y fibrosis pulmonar “post-COVID-19” en México con nombre *Kitoscell LP*.

La investigación no ha sido un camino fácil, la falta de apoyos y de vínculos que fomenten la interacción entre lo básico y clínico dificultan que los resultados de nuestras investigaciones lleguen a la sociedad. Sin embargo, la resiliencia ante las adversidades es una cualidad que me ha permitido superar este obstáculo. Siempre he creído que esta resiliencia la adquirí del lugar donde nací: Delicias, Chihuahua, una pequeña ciudad con menos de 40 mil habitantes para los años 60, conocida como la capital agrícola del estado y tierra de “los vencedores del desierto”. Este lema lo he llevado conmigo a lo largo de mi vida, me motivó para crear nuevos vínculos, solucionar problemas y no rendirme ante las adversidades.

Durante estos años de investigación he expandido mi línea a otras enfermedades hepáticas, como el hígado graso, esteatohepatitis, hepatocarcinoma, entre otras, explorando la vías moleculares y factores epigenéticos involucrados en el desarrollo de estas enfermedades, así como en la propuesta de nuevos tratamientos. Esto me ha permitido obtener más de 180 publicaciones indexadas en el JCR, teniendo a la fecha más de 6 900 citas. Soy miembro del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores nivel III Emérito,

de la Academia Mexicana de Ciencias, de la Academia Nacional de Medicina y profesor distinguido “Faculty of Excellence” en el Tecnológico de Monterrey; recientemente fui galardonado con el Premio Nacional de Ciencias “Dr. José Mario Molina” 2023, convirtiéndome en el primero en obtenerlo en la UdeG y llenándome de orgullo al poner en alto el nombre de nuestra universidad.

Mi labor ha estado encaminada también a la formación de profesionales de la salud (a nivel de pregrado y posgrado) capacitados en el área de Biología Molecular y Medicina Genómica, para que puedan realizar ese vínculo antes inexistente entre lo clínico y lo básico. Y más allá de mi legado intelectual, espero marcar su camino motivándolos a trascender y realizar investigaciones de alta calidad.

Recuerden lo siguiente, para triunfar en cualquier ámbito de nuestra existencia es fundamental: insistir, resistir, persistir y nunca desistir.

Referencias

1. Salgado S, Garcia J, Vera J, Siller F, Bueno M, Miranda A, Segura A, Grijalva G, Segura J, Orozco H, Hernandez-Pando R, Fafutis M, Aguilar LK, Aguilar-Córdova E, Armendariz-Borunda J. Liver cirrhosis is reverted by urokinase-type plasminogen activator gene therapy. *Mol Ther*. 2000;2(6):545-51. doi: 10.1006/mthe.2000.0210.
2. Siller-López F, Sandoval A, Salgado S, Salazar A, Bueno M, García J, Vera J, Gálvez J, Hernández I, Ramos M, Aguilar-Córdova E, Armendariz-Borunda J. Treatment with human metalloproteinase-8 gene delivery ameliorates experimental rat liver cirrhosis. *Gastroenterology*. 2004;126(4):1122-33. doi: 10.1053/j.gastro.2003.12.045.
3. Miranda-Díaz A, Rincón AR, Salgado S, Vera-Cruz J, Gálvez J, Islas MC, Berumen J, Aguilar-Cordova E, Armendáriz-Borunda J. Improved effects of viral gene delivery of human uPA plus biliodigestive anastomosis induce recovery from experimental biliary cirrhosis. *Mol Ther*. 2004;9(1):30-7. doi: 10.1016/j.ymlthe.2003.09.015.
4. Armendáriz-Borunda J, Islas-Carbajal MC, Meza-García E, Rincón AR, Lucano S, Sandoval AS, Salazar A, Berumen J, Alvarez A, Covarrubias A, Aréchiga G, García L. A pilot study in patients with established advanced liver fibrosis using pirfenidone. *Gut*. 2006;55(11):1663-5. doi: 10.1136/gut.2006.107136.
5. García L, Hernández I, Sandoval A, Salazar A, García J, Vera J, Grijalva G, Muriel P, Margolin S, Armendariz-Borunda J. Pirfenidone effectively reverses experimental liver fibrosis. *J Hepatol*. 2002;37(6):797-805. doi: 10.1016/s0168-8278(02)00272-6.



Dr. Juan Armendáriz Borunda

Es profesor e investigador titular y director del Instituto de Biología Molecular en Medicina y Terapia Génica del CUCS, UdeG. Es miembro del Sistema Nacional de Investigadoras e Investigadores nivel III Emérito. Asimismo, es miembro de la Academia Mexicana de Ciencias, Academia Nacional de Medicina y profesor distinguido “Faculty of Excellence” en el Tecnológico de Monterrey. Actualmente cuenta con más de 180 publicaciones científicas internacionales, las cuales suman más de seis mil citas. Recientemente, fue galardonado con el Premio Nacional de Ciencias “Dr. José Mario Molina” 2023, lo que lo convirtió en el primer integrante de la UdeG en obtenerlo.