

FACULTAD DE CIENCIAS EXACTAS

**BÚSQUEDA DE MARCADORES PREDICTIVOS DE DIABETES Y PREDIABETES A TRAVÉS DE LA IDENTIFICACIÓN DE GENES DIFERENCIALMENTE METILADOS EN ISLOTES Y LEUCOCITOS DE RATAS SOMETIDAS A UNA DIETA RICA EN FRUCTOSA**

Ahrtz, Lucía

Flores, Luis Emilio (Dir.), Lacunza, Ezequiel (Codir.)

Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada (CENEXA)

lahrtz@med.unlp.edu.ar

PALABRAS CLAVE: prediabetes, diabetes, islotes.

**SEARCH FOR PREDICTIVE MARKERS OF DIABETES AND PREDIABETES THROUGH THE IDENTIFICATION OF DIFFERENTIALLY METHYLATED GENES IN ISLETS AND LEUKOCYTES OF RATS FED WITH A FRUCTOSE RICH DIET**

KEYWORDS: prediabetes, diabetes, islets

Resumen gráfico

**Búsqueda de marcadores predictivos de diabetes y prediabetes a través de la identificación de genes diferencialmente metilados en islotes y leucocitos de ratas sometidas a una dieta rica en fructosa**

Grupos experimentales



- C21: agua corriente por 21 días
- F21: agua corriente + 10% fructosa (F) por 21 días
- C70: agua corriente por 70 días
- F70: agua corriente + 10% F por 70 días
- F21C49: 21 días de agua corriente + 10% F y luego 49 días de agua corriente
- F70L: F70 + 5 días con inyección intraperitoneal (ip) de ácido lipóico
- F21C49L: F21C49 + 5 días con ip de ácido lipóico

Determinaciones en sangre:

- Glucemia
- Insulinemia
- HOMA-IR
- HOMA-β
- TG
- Colesterol total
- Colesterol HDL
- TBARS



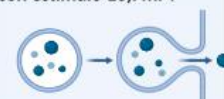
Estudios histológicos y morfométricos del páncreas:

- Identificación de distintas poblaciones insulares
- índice de muerte celular
- índice de replicación
- índice de neogénesis

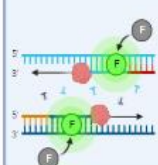


Secreción de insulina

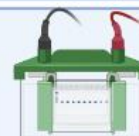
- Condición basal 3.3 mM
- Condición con estímulo 16,7mM



Expresión génica (RT-qPCR) y proteica (Western Blot):



- Función y regulación de la masa insular: insulina, receptor de insulina, IRS1 y 2, Pdx-1, Ngn-3, CK19
  - Apoptosis: caspasas 3, 8 y 9, Bcl-2 y Bax
- Angiogénesis: CD31, VEGF-A, VEGFR2, laminina, integrinaβ1, mTOR, RPTOR, TSC2, HIF-1α, PI3K, AKT
- Vía de señalización de la leptina: OBRb, SOCS-1, SOCS-2, SOCS-3, Jak2, Stat-1, Stat-3, Stat-4, Stat-5a, Stat-5b
  - EO de origen mitocondrial y sus reguladores: UCP2, PPARα, PPARδ, PPARγ y Sirtuina

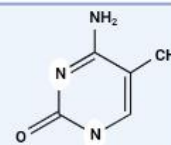


Methyl group



Metilación del DNA de islotes pancreáticos y leucocitos

- Secuenciación masiva utilizando tratamiento con bisulfito
- Identificación de marcadores epigenéticos de prediabetes (MEPD) en islotes y leucocitos de todos los grupos
- Empleo de MEPD para diagnóstico precoz de diabetes tipo 2 humana



Created in BioRender.com



## Resumen

Los objetivos de este trabajo están dirigidos a la síntesis y caracterización de catalizadores basados en heteropoliácidos con estructura Keggin inmovilizados en sólidos ZrO<sub>2</sub>-SiO<sub>2</sub> con estructura mesoporosa. La evaluación catalítica se llevará a cabo en dos reacciones consecutivas necesarias para la obtención de derivados lipofílicos de nifedipina. La investigación propuesta posibilitará realizar aportes en las áreas de materiales, catálisis y de síntesis orgánica. Se espera alcanzar el desarrollo de procedimientos alternativos y limpios para la preparación de compuestos heterocíclicos bioactivos. A partir de los mismos, se pueden obtener potenciales fármacos y compuestos de interés agronómico, entre otros, utilizando catalizadores en condiciones suaves de reacción y evitando el uso de sustancias corrosivas. Actividades y metodología.

-Preparación de catalizadores basados en ácido tungstosfórico inmovilizados en matrices zirconia-silice mesoporosas con empleando trietanolamina como agente director de estructura, tetrapropóxido de circonio y tetraetilortosilicato como alcóxidos precursores, seguida de hidrólisis y adición de hidróxido de tetraetilamonio, envejecimiento del gel y tratamiento hidrotérmico.

-Estudio del efecto de la relación TPZr:TEOS y de las condiciones del tratamiento hidrotérmico en la síntesis sobre las propiedades fisicoquímicas y texturales del material.

-Estudio del efecto de la concentración de TPA incorporado durante la síntesis de Zr-TUD-1 en las propiedades fisicoquímicas, texturales y ácidas del material.

-Caracterización fisicoquímica y textural de los sólidos mediante diferentes técnicas.

-Evaluación de la actividad catalítica de los materiales sintetizados en las reacciones test de: Transesterificación de acetoacetato de etilo con n-octanol, la síntesis multicomponente de una dihidropiridina por reacción del producto obtenido en 1, acetato de amonio y 2-nitrobenzaldehído y en la síntesis multicomponente de una 1,3-dihidropirimidin-tiona por reacción del producto obtenido en 1, 3-hidroxibenzaldehído y tiourea.

-Los resultados óptimos de la primera reacción serán utilizados para preparar diferentes β-cetoésteres modulando su lipofilidad utilizando diferentes alcoholes y los β-cetoésteres sintetizados serán empleados como sustratos de partida en la preparación de derivados relacionados con nifedipina y monastrol.