



INFORME CIENTIFICO DE BECA

Legajo N°:

TIPO DE BECA Doctoral

PERIODO Primer Año

1. DATOS PERSONALES

APELLIDO: Sala

NOMBRES: Camila

Dirección Particular: Calle:

Localidad: La Plata CP: 1900 Tel:

Dirección electrónica (donde desea recibir información, que no sea "Hotmail"):
camilasala.92@gmail.com

2. TEMA DE INVESTIGACION (Debe adjuntarse copia del plan de actividades presentado con la solicitud de Beca)

Anexo II

PALABRAS CLAVE (HASTA 3) Obesidad Genética High Resolution Melting

3. OTROS DATOS (Completar lo que corresponda)

BECA DOCTORAL 1° AÑO (ex ESTUDIO 1° AÑO): *Fecha inicio:* 1/12/2016

BECA DOCTORAL 2° AÑO (ex ESTUDIO 2° AÑO): *Fecha inicio:*

BECA DOCTORAL 3° AÑO (ex PERFECCIONAMIENTO 1° AÑO): *Fecha inicio:*

BECA DOCTORAL 4° AÑO (ex PERFECCIONAMIENTO 2° AÑO): *Fecha inicio:*

4. INSTITUCION DONDE DESARROLLA LA TAREA

Universidad y/o Centro: Instituto Multidisciplinario de Biología Celular (IMBICE)

Facultad:

Departamento:

Cátedra:

Otros:

Dirección: Calle: Cno. Gral. Belgrano esq. 526 N°: s/n

Localidad: La Plata CP: 1900 Tel: 221 4210112

5. CARGO UNIVERSITARIO (si existe, especificar categoría, dedicación, condición de ordinario, regular o interino):

6. CARGOS EN OTRAS INSTITUCIONES:

7. DIRECTOR DE BECA

Apellido y Nombres:

Dirección Particular: Calle: N°:

Localidad: CP: Tel:

Dirección electrónica:

8. RESUMEN DE LA LABOR QUE DESARROLLA

Descripción para el repositorio institucional. Máximo 150 palabras.

La OMS define a la obesidad como una acumulación anormal o excesiva de tejido adiposo que puede ser perjudicial para la salud. Contribuyen al desarrollo de esta patología tanto factores ambientales como genéticos. Se han descrito unas 150 mutaciones puntuales asociadas a obesidad. Las de mayor interés son las que han sido significativamente asociadas a medidas antropométricas, en especial IMC (índice de masa corporal).

El objetivo de este trabajo es identificar, a través de la técnica de "High Resolution Melting" (HRM) variantes en loci de susceptibilidad al desarrollo de obesidad en niños.

Para el estudio se utilizará un diseño en tríos, considerando pacientes diagnosticados como obesos por el Servicio de Nutrición del Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata y sus padres.

9. EXPOSICION SINTETICA DE LA LABOR DESARROLLADA EN EL PERIODO.

Debe exponerse la orientación impuesta a los trabajos, técnicas empleadas, métodos, etc., y dificultades encontradas en el desarrollo de los mismos, en el plano científico y material. Si corresponde, explicita la importancia de sus trabajos con relación a los intereses de la Provincia.

Introducción

La obesidad es una patología multifactorial que incluye una carga genética de predisposición y la inmersión en un ambiente obesogénico (Sanchez y col., 2010). La incidencia de la obesidad infantil ha aumentado drásticamente a nivel mundial en los últimos años. En Argentina (Christine y col., 2014; Cardone y col., 2010) y en particular en la provincia de Buenos Aires se observa la misma tendencia (Oyhenart y col., 2017; Oyhenart y col., 2008; Torres y col., 2005). Al igual que en otros países, los cambios alimentarios (dietas desbalanceadas ricas en azúcares simples y grasas), el descenso de actividad física y un mayor nivel de estrés cotidiano han contribuido a cambiar las características antropométricas de la población argentina (Silberman y col., 2016; Guimarey y col., 2014). Los resultados de la Encuesta Nacional de Nutrición y Salud (2005), realizada por el área de nutrición de la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia del Ministerio de Salud de la Nación, mostraron que la obesidad alcanzó una prevalencia del 10,4 % en la población argentina de niños entre 6 y 60 meses, siendo las regiones pampeanas y del Gran Buenos Aires las zonas con mayores índices. La última Encuesta de Factores de Riesgo (2013) del mismo organismo mostró que el 37,1 % de la población argentina adulta tiene sobrepeso y que el 20,8% es considerada obesa.

En las últimas décadas se ha detectado también que los índices de sobrepeso y obesidad se manifiestan a edades cada vez más tempranas, lo que conlleva a la aceleración del riesgo de padecer trastornos relacionados, tanto metabólicos como vasculares (Kelsey y col., 2013). Además, la obesidad infantil está relacionada con déficit del desarrollo motor, cognitivo y social de los individuos (De Domingo Bartolomé y López Guzmán, 2014; Elgart y col., 2010). Esto trae aparejado un enorme problema para la salud pública ya que los niños afectados tienden a ser obesos en la edad adulta y a poseer altas probabilidades de padecer tempranamente enfermedades asociadas, como diabetes mellitus tipo 2, hipertensión y cáncer (Kelsey y col., 2013).

Estudios epidemiológicos en poblaciones de pacientes con obesidad muestran evidencias del descenso de obesidad cuando disminuye el grado de parentesco. Según su etiología genética, la obesidad se clasifica en monogénica, sindrómica o poligénica. La obesidad monogénica está causada por la mutación de un único gen y, en general, se caracteriza por un cuadro de obesidad severa y de inicio a edad temprana. La obesidad de tipo poligénica toma más tiempo en manifestarse porque requiere de la exposición a un ambiente obesogénico (Wardle y col., 2008). Se ha propuesto que aquellos genes que otorgaron una ventaja adaptativa en el pasado que permitieron mayor eficiencia en la reserva de nutrientes, podrían no ser beneficiosos en el ambiente obesogénico actual. Un gran avance en el descubrimiento de loci de susceptibilidad a obesidad poligénica ocurrió en el año 2007

a través de estudios de asociación de todo el genoma que permitieron capturar 80% de las variantes comunes utilizando 500.000 mutaciones de punto (Saunders y col., 2007). Un estudio similar en búsqueda de genes de susceptibilidad de diabetes tipo 2 en 13 cohortes (n=38.759), identificó una variante en el gen FTO (del inglés fat mass and obesity-associated protein, proteína asociada a la masa grasa y la obesidad) evidenció que el 16% de los adultos homocigotas para el alelo de riesgo tuvieron 1,67 veces más probabilidades ser obesos. En niños, dicho alelo de FTO se asoció a una mayor cantidad de masa adiposa (cohortes 11.000 niños de 2 a 15 años). El impacto de la varianza en el IMC explicada por la variante rs9939609 fue de ~1% en la población, y el riesgo atribuible fue 20,4% para obesidad y 12,7% para sobrepeso (Ursu y col., 2015; Frayling y col., 2007). En otro estudio en una cohorte de 16.876 individuos de ascendencia europea se identificó una fuerte asociación del IMC con el sector del genoma 188kb corriente abajo del gen MC4R (receptor de melanocortina de tipo 4, rs17782313, $P = 2.9 \times 10^{-6}$) en adultos y en niños mayores de 7 años (Loos y col., 2008).

También resulta interesante evaluar otras variantes nucleotídicas que han demostrado asociación con la obesidad y que se relacionan con diferentes vías metabólicas. Entre ellas, la vía de la leptina, que incluye la proteína codificada por el gen SOCS3 del inglés "Suppressor Of Cytokine Signaling 3" (Talbert y col., 2009), que juega un rol importante en la regulación energética (Morris y col., 2009). Y la vía de la ghrelina (GHRL) que interviene en procesos orexogénicos (Chung y col., 2009).

Asimismo, los siguientes marcadores han sido también correlacionados con el aumento del IMC: glucosamina-6-fosfato desaminasa 2 (GNPDA2, rs10938397) y regulador de crecimiento neuronal de tipo 1 (NEGR1 del inglés "neuronal growth regulator" 1, rs2568958). Basado en estos antecedentes resulta claro que la identificación de las variantes genéticas presentes en niños y adolescentes obesos de nuestro país facilitará el diagnóstico y tratamiento personalizado. Parte de la dificultad para encontrar estrategias adecuadas para la prevención y/o tratamiento de la obesidad se debe al desconocimiento de factores predictivos sobre la susceptibilidad de los individuos.

Materiales y Métodos

Durante esta tesis doctoral, se propone trabajar con muestras biológicas de niños obesos provenientes del servicio de Nutrición y Dietoterapia del Hospital de Niños Sor María Ludovica de La Plata. A lo largo de este año, se estuvieron realizando las gestiones pertinentes para la obtención de esas muestras y el proyecto aún está siendo evaluado por el Comité de Ética de la mencionada institución. Teniendo en cuenta lo anterior, cabe aclarar que no se contará con muestras de pacientes hasta tanto el comité lo autorice.

Para poner a punto la técnica, se utilizaron muestras pertenecientes al banco de ADN del IMBICE (Instituto Multidisciplinario de Biología Celular), se seleccionaron 25 individuos no emparentados oriundos de la ciudad de Mendoza. Estas muestras se obtuvieron mediante consentimiento informado del donante y se anonimizaron al llegar al laboratorio. Se escogió la ciudad de Mendoza como población de referencia. Esta ciudad representa el cuarto aglomerado urbano a nivel nacional. Su importante desarrollo económico y su geografía, la convierten en un foco de actividades económicas, que demandó históricamente una gran cantidad de mano de obra para la agricultura. Como consecuencia de lo anterior, a lo largo del tiempo representó un destino idóneo para el establecimiento tanto de inmigrantes como de migrantes internos. Es por eso que una con una muestra de esta ciudad cosmopolita se pretende reflejar la variabilidad genética y étnica de la población argentina en general.

Se decidió analizar las variantes genéticas descritas empleando la técnica de PCR-HRM ("high resolution melting"), mediante la cual es posible caracterizar el producto de PCR por el comportamiento de disociación de las cadenas, dependiente de su secuencia nucleotídica. La medición de fluorescencia permite la diferenciación en 0,01°C la temperatura desnaturalización, lo que representa un alto poder de resolución. Es un método actualizado, con alta especificidad y sensibilidad, que permite la obtención de resultados confiables prescindiendo de la etapa de electroforesis (Nadauld y col., 2012).

En primera instancia se diseñaron cebadores para amplificar fragmentos que contienen las variantes asociadas a los genes MC4R, TMEM18, GNPDA2, NEGR1, GHRL, GNDPA2 y

SOCS3, utilizando el software Primer3Plus (Untergasser y col., 2007) (Tabla 2). Se utilizaron los parámetros establecidos por defecto en el programa, excepto para el tamaño del amplicón, que se acotó a un tamaño de entre 70 y 150 pares de bases, con el objetivo de optimizar la resolución de la técnica. Con el programa OligoCalc (Kibbe 2007, disponible en <http://www.basic.northwestern.edu/biotools/oligocalc.html>) se obtuvieron los valores de estabilidad termodinámica (energía libre de Gibbs; ΔG_0) de las interacciones detectadas entre cebadores (formación de horquillas, homodímeros o heterodímeros) que pueden dar lugar a errores en las reacciones de PCR. Finalmente se analizó si las secuencias diseñadas de los oligonucleótidos presentaban alguna complementariedad en algún otro locus del genoma a través del programa Primer Blast (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/tools/primer-blast/>). Luego de superar este control, los oligonucleótidos se consideraron óptimos para pasar a la fase experimental.

Debido a que, si bien el equipo que se utilizó para realizar las amplificaciones (Rotor Gene Q 5-plex; Qiagen) es de alta resolución, no logra discriminar satisfactoriamente las sustituciones A-T, para el marcador FTO se recurrió al diseño de primers alelo específicos (Tabla 2). En este caso, se diseñó un trío de oligonucleótidos: dos forward que reconocen alternativamente los alelos portadores de las bases A y T, a uno de los cuales se le adicionó una cola de poli T que permite incrementar el tamaño y la temperatura de melting del amplicón resultante y de esa manera evidenciar las diferencias, y un reverse, que delimita el tamaño del fragmento amplificado. En esta oportunidad se empleó el software Primer Premier 6 (Premier Biosoft), los resultados se verificaron por medio del programa Primer Blast y posteriormente se realizó una PCR in silico empleando una herramienta online de la Universidad de California (<https://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgPcr>).

Para identificar la temperatura de annealing más adecuada para cada par o trío de primers se realizó una amplificación con un gradiente de temperaturas de 52 a 62°C, en un termociclador de tiempo final (nombre). Luego de la amplificación se realizó una electroforesis en gel de poliacrilamida (10%) para comprobar que los fragmentos resultantes sean del tamaño esperado y que no exista amplificación espuria. Finalmente se llevó a cabo el análisis de desnaturalización de los fragmentos amplificados, tanto en baja como en alta resolución empleando el Rotor Gene Q.

Se decidió efectuar las reacciones de amplificación con 20 μ l de volumen final, conteniendo 10 μ L de "Mezcla Real 2X" (Taq DNA Polimerasa, dNTPs, Mg⁺⁺, conservantes, buffer y colorante Evagreen, Biodynamics), 40 nM de primers, 2 μ l (10 ng/ μ) de templado y agua libre de RNAsas y DNAsas hasta completar el volumen final. El ciclado consistió en un paso inicial de desnaturalización de 2 minutos de 95 °C, 40 ciclos de 20 segundos a 95 °C y de 20 segundos a 58 °C. Finalmente 30 segundos a 72 °C y un ciclo de melting de 70 a 95 °C.

Marcador	Cebador	Secuencia 5'-3'
FTO	FTO-F(T)	tttCCTTGCGACTGCTGTGAATTTT
	FTO-F(A)	CCTTGCGACTGCTGTGAATTTA
	FTO-R	CCACTCCATTTCTGACTGTTACCTA
GHRL	GHRL-F	CACAAAGACTATGATGAACTCCCTTCT
	GHRL-R	CTCTGCCTCTCCAAAAGAACTTCTAA
GNDPA-2	GNDPA2-F	CACACACCAAATGTTTTTACTTTTAC
	GNDPA2-R	GCCAAAGGACATAGCTGAATGTA
SOCS-3	SOCS3-F	TGTTGACTTCTTTCCATTGTTTTTATG
	SOCS3-R	ACACCCTCTATCCCATCTGTATAGC
NEGR1	NEGR1-F	AGACTACACTCCCACTCCAGTTTCT
	NEGR1-R	GAATGAATGAGGCAGTTACACTTTC
MC4R	MC4R-F	TACCATGTTCTTGGGAAGCAGGA
	MC4R-R	CCCCTGAAGCTTTTCTTGTCAT

Por medio del programa Arlequin 3.5 (Excoffier y Lischer, 2010) se testeó el equilibrio de Hardy Weimberg para cada marcador.

Resultados

Para cada los marcadores FTO, GHRL, GNDPA2 y SOCS3 fue posible identificar tres genotipos, dos homocigotas y un heterocigota. En el caso de FTO, el 12% de la población resultó AA, el 28%, AT y un 60% TT. En las variantes relacionadas con el gen GNPDA-2, se halló un 50% de individuos homocigotas AA, un 37,5% de heterocigotas AG y un 12,5% de homocigotas GG. Para el marcador GHRL, el 24% de los individuos fue portador del genotipo AA, otro 24% del AC y un 52%, CC. Por último, los genotipos AA, AG y GG del marcador SOCS-3 se encontraron en proporciones del 33, 38 y 29% respectivamente. Para NEGR1 se encontraron sólo 2 genotipos, el homocigota GG y el heterocigota GT. De la misma manera, para MC4R sólo pudieron identificarse el homocigota CC y el heterocigota CT respectivamente (Figura 1, ver anexo I). Estos resultados fueron confirmados por secuenciación de Sanger.

Se calcularon las frecuencias alélicas para los marcadores en los que se pudieron identificar tres genotipos en la población de Mendoza (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencias alélicas para cada uno de los marcadores en la población de Mendoza.

Marcador	Frecuencias Alélicas	
FTO	28% A	72% T
GNPDA2	31 %G	69% A
GHRL	36% A	64% C
SOCS-3	48% G	52% A

La prueba de equilibrio de Hardy-Weimberg demostró que tanto FTO como GNDPA-2 y SOCS-3 adhieren a este equilibrio, pero ese no es el caso del marcador GHRL ($p < 0,05$). Este último resultado puede ser atribuido a un efecto de la deriva genética por haber considerado una muestra de tamaño demasiado pequeño (Tabla 3).

Tabla 3. Test de equilibrio de Hardy-Weimberg.

Locus	Nº de genotipos	Heterocigotas Observados	Heterocigotas Esperados	P-Value
FTO	25	0,28000	0,39265	0,28617
GNPDA2	24	0,33333	0,42199	0,34515
GHRL	25	0,24000	0,48980	0,01415
SOCS3	24	0,33333	0,51064	0,11322

Conclusión

Durante este período se logró poner a punto la técnica de HRM para la detección de SNPs asociados al desarrollo de obesidad.

Bibliografía

Cardone A, Borracci RA, y Milin E. Estimación a largo plazo de la prevalencia de obesidad en la Argentina. *Revista Argentina de Cardiología* 2010; 78(1):23-29

Christine PJ, Diez Roux AV, Wing JJ, Alazraqui M y Spinelli H. Temporal trends in BMI in Argentina by socio-economic position and province-level economic development, 2005–2009. *Public Health Nutrition* 2014; 18(5): 817–826.

Chung WK, Patki A, Matsuoka N, Boyer BB, Liu N, Musani SK y col. Analysis of 30 genes (355 SNPs) related to energy homeostasis for association with adiposity in European-American and Yup'ik Eskimo populations. *Human heredity* 2009; 67(3):193–205.

De Domingo Bartolomé M y López Guzmán J. La estigmatización social de la obesidad. *Cuadernos de Bioética* XXV 2014/2º. 273-284.

Elgart J, Pfrirter G, Gonzalez L, Caporale J, Cormillot A, Chiappe Mly col. Obesidad en Argentina: epidemiología, morbilidad e impacto económico. *Revista Argentina de Salud Pública*, 2010; 1(5):6-12

Excoffier L, Laval G y Schneider S. Arlequin (Ver. 3.0): An integrated software package for population genetics data analysis. *Evolutionary Bioinformatics Online* 2005; 1: 47-50.

Frayling TM, Timpson NJ, Weedon MN, Zeggini E, Freathy RE, Lindren GM y col. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* 2007; 316(5826):889-94.

Guimarey LM, Castro LE, Torres MF, Cesani MF, Luis MA, Quintero FA y col. Secular changes in body size and body composition in schoolchildren from La Plata City (Argentina). *Journal of Biological Clinical Anthropology* 2014; 71/3 (2014):287-301.

Kelsey MM, Zaepfel A, Bjornstad P y Nadeau KJ. Age-Related Consequences of Childhood Obesity. *Gerontology* 2014;60:222-228

Loos RJF, Lindgren CM, Li S, Wheeler E, Zhao JH, Prokopenko I y col. Common variants near MC4R are associated with fat mass, weight and risk of obesity. *Nature Genetics*. 2008; 40(6):768-75.

Nadauld L, Regan JF, Miotke L, Pai RK, Longacre TA, Kwok SS y col. Quantitative and Sensitive Detection of Cancer Genome Amplifications from Formalin Fixed Paraffin Embedded Tumors with Droplet Digital PCR. *Translational Medicine* 2012 ; 2(2).

Oyhenart EE, Dahinten S, Alba JA, Alfaro EL, Bejarano IF, Cabrera GE y col. Estado nutricional infante juvenil en seis provincias de argentina: variación regional. *Revista Argentina de Antropología Biológica* 2008; 10(1): 5-62.

Oyhenart EE, Dahinten SL, Forte LM y Navazo B. Composición corporal en relación al sobrepeso y a la obesidad. Un estudio en niños residentes en diferentes áreas geográficas de Argentina. *Nutrición Clínica Y Dietética Hospitalaria*. 2017; 37(2):114-124

Sanchez AML, Piat GL, Ott RA y Abreo GI. Obesidad Infantil, la lucha contra un ambiente obesogénico. *Revista de Posgrado de la Cátedra de Medicina* 2010; 197: 19-24.

Silberman M, Moreno-Altamirano L, Hernández-Montoya, Capraro S, García-García JJ y Soto-Estrada G. Dietary patterns, overweight and obesity from 1961 to 2011 in the socioeconomic and political context of Argentina. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* 2016; 1-13.

Talbert ME, Langefeld CD, Ziegler J, Mychaleckyj JC, Haffner SM, Norris JM, y col. Polymorphisms near SOCS3 are associated with obesity and glucose homeostasis traits in Hispanic Americans from the Insulin Resistance Atherosclerosis Family Study. *Human genetics*. 2009; 125(2):153-62.

Torres MF, Quintero FA, Luis MA, Cesani MF, Orden AB y Oyhenart EE. Crecimiento y estado nutricional en niños residentes en áreas urbano marginales de La Plata (Buenos Aires). *Revista Argentina de Antropología Biológica*, 2005; 7(1): 163

Ursu RI, Badiu C, Cucu N, Ursu GF, Craciunescu I y Severin E. The study of the rs9939609 FTO gene polymorphism in association with obesity and the management of obesity in a Romanian cohort. *Journal of Medicine and Life* 2015; 8(2):232-8.

Untergasser A, Nijveen H, Rao X, Bisseling T, Geurts R y Jack A.M. Leunissen: Primer3Plus, an enhanced web interface to Primer3 *Nucleic Acids Research* 2007 35: W71-W74; doi:10.1093/nar/gkm306

Wardle J, Carnell S, Haworth CM y Plomin R. Evidence for a strong genetic influence on childhood adiposity despite the force of the obesogenic environment. American Journal of Clinical Nutrition 2008; 87(2):398–404.

10. TRABAJOS DE INVESTIGACION REALIZADOS O PUBLICADOS EN ESTE PERIODO.

10.1 PUBLICACIONES. *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellas publicaciones en la cual se haya hecho explícita mención de su calidad de Becario de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Toda publicación donde no figure dicha mención no debe ser adjuntada ya que no será tomada en consideración. A cada trabajo asignarle un número e indicar el nombre de los autores, en el mismo orden en que aparecen en la publicación, informe o memoria técnica, lugar donde fue publicado, volumen, página y año si corresponde. En cada trabajo que el becario presente -si lo considerase de importancia- agregará una nota justificando el mismo y su grado de participación. Asimismo, en cada caso deberá indicar si el trabajo se encuentra depositado en el repositorio institucional CIC-Digital.*

10.2 TRABAJOS EN PRENSA Y/O ACEPTADOS PARA SU PUBLICACIÓN. *Debe hacer referencia exclusivamente a aquellos trabajos en los que haya hecho explícita mención de su calidad de Becario de la CIC (Ver instructivo para la publicación de trabajos, comunicaciones, tesis, etc.). Todo trabajo donde no figure dicha mención no debe ser adjuntado porque no será tomado en consideración. A cada trabajo, asignarle un número e indicar el nombre de los autores en el mismo orden en que aparecen en la publicación y el lugar donde será publicado. A continuación, transcribir el resumen (abstract) tal como aparecerá en la publicación. La versión completa de cada trabajo se presentará en papel, por separado, juntamente con la constancia de aceptación. En cada trabajo, el becario deberá aclarar el tipo o grado de participación que le cupo en el desarrollo del mismo y, para aquellos en los que considere que ha hecho una contribución de importancia, deberá escribir una breve justificación.*

10.3 TRABAJOS ENVIADOS Y AUN NO ACEPTADOS PARA SU PUBLICACION. *Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo, indicando el lugar al que ha sido enviado. Adjuntar copia de los manuscritos.*

10.4 TRABAJOS TERMINADOS Y AUN NO ENVIADOS PARA SU PUBLICACION. *Incluir un resumen de no más de 200 palabras de cada trabajo.*

10.5 COMUNICACIONES. *Incluir únicamente un listado y acompañar copia en papel de cada una. (No consignar los trabajos anotados en los subtítulos anteriores).*

10.6 INFORMES Y MEMORIAS TECNICAS. *Incluir un listado y acompañar copia en papel de cada uno o referencia de la labor y del lugar de consulta cuando corresponda. Indicar en cada caso si se encuentra depositado en el repositorio institucional CIC-Digital.*

11. PUBLICACIONES Y DESARROLLOS EN:

11.1 DOCENCIA

11.2 DIVULGACIÓN

11.3 OTROS

En cada caso indicar si se encuentran depositados en el repositorio institucional CIC-Digital.

12. PARTICIPACION EN REUNIONES CIENTIFICAS. *Indicar la denominación, lugar y fecha de realización, tipo de participación que le cupo, títulos de los trabajos o comunicaciones presentadas y autores de los mismos.*

IV Congreso Internacional Científico y Tecnológico de la Provincia de Buenos Aires. Universidad Nacional de Quilmes. Septiembre de 2017. Asistente.

XLVI Congreso Argentino de Genética. San Fernando del Valle de Catamarca, 1 al 4 de octubre de 2017. Asistente.

13. CURSOS DE PERFECCIONAMIENTO, VIAJES DE ESTUDIO, ETC. *Señalar características del curso o motivo del viaje, período, instituciones visitadas, etc, y si se realizó algún entrenamiento.*

Genómica de Poblaciones Humanas y Enfermedades. Curso de postgrado, Facultad de Ciencias Exactas y Naturales, Universidad Nacional de Buenos Aires.

14. SUBSIDIOS RECIBIDOS EN EL PERIODO. *Indicar institución otorgante, fines de los mismos y montos recibidos.*

15. DISTINCIONES O PREMIOS OBTENIDOS EN EL PERIODO.

Premio a la mejor tesis de grado. Espacio más joven de tesis de grado. XLVI Congreso Argentino de Genética. San Fernando del Valle de Catamarca, 1 al 4 de octubre de 2017.

16. TAREAS DOCENTES DESARROLLADAS EN EL PERIODO. *Indicar el porcentaje aproximado de su tiempo que le han demandado.*

17. OTROS ELEMENTOS DE JUICIO NO CONTEMPLADOS EN LOS TITULOS ANTERIORES. *Bajo este punto se indicará todo lo que se considere de interés para la evaluación de la tarea cumplida en el período.*

Antropología Biológica IV. Materia de grado, Facultad de Ciencias Naturales y Museo Universidad Nacional de La Plata

Jornadas de Actualización en Nutrigenética y Nutrigenómica. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de La Plata. Abril de 2017.

18. DESCRIPCION DEL AVANCE EN LA CARRERA DE DOCTORADO.

Debe indicarse los logros alcanzados en la carrera de Doctorado en relación a los requisitos particulares de la misma (cursos, seminarios, trabajos de campo, etc), así como el porcentaje estimado de avance en la tesis.

Se inició el trámite de inscripción al Doctorado en la Facultad de Ciencias Naturales y Museo de la Universidad Nacional de La Plata. El plan de tesis se encuentra aún en evaluación. Se realizó un curso de postgrado y una materia de grado, dictada en la facultad mencionada.

19. TITULO Y PLAN DE TRABAJO A REALIZAR EN EL PROXIMO PERIODO. *Deberán indicarse claramente las acciones a desarrollar.*

ANÁLISIS DEL COMPONENTE GENÉTICO EN LA PREDISPOSICIÓN A OBESIDAD EN PACIENTES HOSPITALARIOS DE LA PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

Además de las variantes nucleotídicas ya estudiadas, en este período se propone evaluar otras que han demostrado asociación con la obesidad y que se relacionan con diferentes vías metabólicas. Entre ellas, la vía de la leptina, que incluye la proteína codificada por el gene STAT3, del inglés “Signal transducer and activator of transcription 3” (Talbert y col., 2009), que juega un rol importante en la regulación energética (Morris y col., 2009). La de melanocortina; en esta vía participan no sólo las melanocortinas y su receptor (MC4R), sino también moléculas como la enzima carboxipeptidasa E (CPE) y el péptido relacionado al Agoutí (AGRP) (Li y col., 2014). La vía de la ghrelina (GHRL) con su receptor (GHSR “Growth Hormone Secretagogue Receptor”, receptor de secretagogos de la hormona de crecimiento) que interviene en procesos orexogénicos (Chung y col., 2009). En la vía del péptido similar al glucagón de tipo 1 (GLP-1, “Glucagón LikePeptide 1”) y su receptor (GLP1R, “Glucagón LikePeptide 1 Receptor”), son reguladores clave de la secreción de insulina (Li y col., 2014). La vía del neuropéptido Y (NPY) participa en el control fisiológico de la homeostasis energética (Mashiko y col., 2009; Jenkison y col., 2000). Por último, componentes de la vía de la serotonina o 5-hidroxytriptamina (5-HT) y su receptor 2A (HTR2A) que intervienen en procesos regulatorios del apetito (Herbeth y col., 2005; Bjorntorp y col., 2000; Rittenhousey col., 1994).

Asimismo, los siguientes marcadores han sido también correlacionados con el aumento del IMC: proteína transmembrana 18 (TMEM18 del inglés “transmembraneprotein 18”, rs6548238), regulador de crecimiento neuronal de tipo 1 (NEGR1 del inglés “neuronal growthregulator” 1, rs2568958), y la proteína adaptadora 1 (SH2B1, rs7498665) (Willer y col., 2009 y Beyerlein y col 2011). Se diseñarán cebadores para la tipificación de los siguientes SNPs:

Variante	Siglas del gen asociado	Nombre del gen asociado	Vía metabólica en la que participa
rs5030980	AGRP	Péptido relacionado al gen Agutí	Melanocortina
rs1946816	CPE 1	Carboxipeptidasa E	Melanocortina
rs4481204	CPE 2	Carboxipeptidasa E	Melanocortina
rs4796793	STAT 3	Del inglés “signal transducer and activator of transcription 3”, transductor de señales y activador de la transcripción 3.	Leptina
	GHSR	Del inglés “growth hormone secretagogue receptor”, receptor de secretagogos de la hormona de crecimiento	Ghrelina
rs2268641	GLP1R	Del inglés “glucagón likepeptide 1 receptor”, receptor, péptido similar al glucagón tipo 1	Péptido similar al glucagón
rs761595572	NPY	Neuropéptido Y	Neuropéptido Y
rs912127	HTR2A	Receptor de 5-hidroxytriptamina	Serotonina
rs6548238	TMEM18	Del inglés “transmembrane protein”, proteína transmembrana	
rs2568958	NEGR1	Del inglés “neuronal growthregulator 1”, regulador de crecimiento neuronal de tipo 1	
rs7498665	SH2B1	Proteína adaptadora 1	

Para la totalidad de los marcadores, se diseñarán cebadores y se ensayarán reacciones en múltiplex.

Se espera obtener alrededor de 50 muestras de pacientes del Hospital de Niños de La Plata y de sus padres, las cuales serán tipificadas utilizando las reacciones previamente diseñadas.

.....
Firma del Director

.....
Firma del Becario

Condiciones de Presentación

A. El Informe Científico deberá presentarse dentro de una carpeta, con la documentación abrochada y en cuyo rótulo figure el Apellido y Nombre del Becario, la que deberá incluir:

- a. Una copia en papel A-4 (puntos 1 al 14).
- b. Las copias de publicaciones y toda otra documentación respaldatoria, deben agregarse al término del desarrollo del informe
- c. Informe del Director de tareas con la opinión del desarrollo del becario (en sobre cerrado).

Nota: El Becario que desee ser considerado a los fines de una prórroga, deberá solicitarlo en el formulario correspondiente, en los períodos que se establezcan en los cronogramas anuales.