



RESUMEN TRABAJO DE GRADO

AUTOR(ES): NOMBRES Y APELLIDOS COMPLETOS

NOMBRE(S): SERGIO ANDRES APELLIDOS: TORRES PÉREZ

NOMBRE(S): \_\_\_\_\_ APELLIDOS: \_\_\_\_\_

NOMBRE(S): \_\_\_\_\_ APELLIDOS: \_\_\_\_\_

FACULTAD: CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE

PLAN DE ESTUDIOS: INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA

DIRECTOR:

NOMBRE(S): PABLO APELLIDOS: STROBL-MAZZULLA

NOMBRE(S): \_\_\_\_\_ APELLIDOS: \_\_\_\_\_

TÍTULO DEL TRABAJO (TESIS): “ROL DEL ÁCIDO FÓLICO EN EL CONTROL EPIGENÉTICO DE LA ESPECIFICACIÓN DE PROGENITORES NEURALES Y DE LA CRESTA NEURAL EN *Gallus gallus*”

RESUMEN

La deficiencia de ácido fólico durante etapas tempranas del desarrollo, se asocia a defectos en el desarrollo del tubo neural y diversas neurocristopatías. A través de ensayos de pérdida de función, utilizando un morfolino antisentido que bloquea la traducción de dichos genes, se ha podido determinar que los mismos son necesarios para el correcto establecimiento de marcas epigenéticas que requieran metilación, tales como son la metilación de histonas y del ADN.

Además, se comprobó que la pérdida de función de ambos receptores, y por lo tanto la pérdida de folato, afecta la especificación y diferenciación de progenitores neurales y de la cresta neural. Esto sugiere que el ácido fólico cumple un rol importante en el desarrollo y la especificación de los progenitores neurales y de la cresta neural.

PALABRAS CLAVE: Ácido fólico, epigenética, progenitores neurales, metilación.

CARACTERÍSTICAS:

PÁGINAS: 84 PLANOS: 12 ILUSTRACIONES: 4 CD ROOM: 1

**ROL DEL ÁCIDO FÓLICO EN EL CONTROL EPIGENÉTICO DE LA  
ESPECIFICACION DE LOS PROGENITORES NEURALES Y DE LA CRESTA  
NEURAL EN *Gallus gallus*.**

**SERGIO ANDRÉS TORRES PÉREZ**

**UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER  
FACULTAD CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE  
PROGRAMA DE INGENIERIA BIOTECNOLÓGICA  
SAN JOSÉ DE CÚCUTA, 2015**

**ROL DEL ÁCIDO FÓLICO EN EL CONTROL EPIGENÉTICO DE LA  
ESPECIFICACIÓN DE LOS PROGENITORES NEURALES Y DE LA CRESTA  
NEURAL EN *Gallus gallus*.**

**SERGIO ANDRÉS TORRES PÉREZ**

**DIRECTOR**

**DR. PABLO STROBL-MAZZULLA**

**UNIVERSIDAD FRANCISCO DE PAULA SANTANDER  
FACULTAD CIENCIAS AGRARIAS Y DEL AMBIENTE  
PROGRAMA DE INGENIERIA BIOTECNOLÓGICA  
SAN JOSÉ DE CÚCUTA, 2015**

**ACTA DE SUSTENTACION DE UN TRABAJO DE GRADO**

**FECHA:** 09 FEBRERO DEL 2015

**HORA:** 10:00 A.M.

**LUGAR:** CREAD SALA 3

**PLAN DE ESTUDIOS:** INGENIERÍA BIOTECNOLÓGICA

**TITULO:** ROL DEL ÁCIDO FÓLICO EN EL CONTROL EPIGENÉTICO DE LA ESPECIFICACIÓN DE LOS PROGENITORES NEURALES Y DE LA CRESTA NEURAL EN BAYUS YALLAS.

**MODALIDAD:** INVESTIGACION

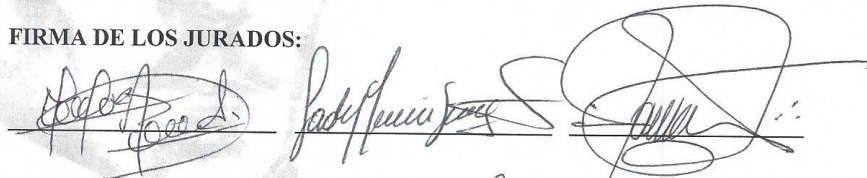
**JURADOS:** NESTOR ANDRES URBINA SUAREZ  
LADY YESENIA SUAREZ SUAREZ  
JUAN CARLOS RAMIREZ BERMUDEZ

**DIRECTOR:** PABLO H. STROBL MAZZULLA

NOMBRE DEL ESTUDIANTE	CODIGO	CALIFICACION
SERGIO ANDRES TORRES PEREZ	1610593	4.7

**OBSERVACIONES:** MERITORIA

**FIRMA DE LOS JURADOS:**



Vo. Bo. Coordinador Comité Curricular



## Resumen

La deficiencia de ácido fólico durante etapas tempranas del desarrollo, se asocia a defectos en el desarrollo del tubo neural y diversas neurocristopatías. Se conoce que el ácido fólico es incorporado a las células por medio de un receptor (FolR1) y un transportador (RFC1) específico. Una vez ingresa a las células participa como cofactor en el metabolismo tanto en el ciclo de los ácidos nucleicos como de la formación de moléculas donadoras de grupos metilos necesarias para la metilación de ADN e histonas, principales modificaciones epigenéticas. Mediante Hibridación *in situ* se determinó la expresión del receptor (FolR1) y el transportador (RFC1) siendo ambos detectados desde estadios muy temprano del desarrollo embrionario tanto en progenitores neurales como de la cresta neural. A través de ensayos de pérdida de función, utilizando un morfolino antisentido que bloquea la traducción de dichos genes, se ha podido determinar que los mismos son necesarios para el correcto establecimiento de marcas epigenéticas que requieran metilación, tales como son la metilación de histonas y del ADN. Además, se comprobó que la pérdida de función de ambos receptores, y por lo tanto la pérdida de folato, afecta la especificación y diferenciación de progenitores neurales y de la cresta neural. Esto sugiere que el ácido fólico cumple un rol importante en el desarrollo y la especificación de los progenitores neurales y de la cresta neural.

## **Agradecimientos**

Al Creador, por acompañarme en cada paso. A mi director Pablo Strobl, por haber creído en mí, por todas sus enseñanzas, confianza, paciencia y apoyo.

A todo el equipo del laboratorio que me acompañó en este proyecto, los directores Juani, Vero y Naty.

A Mis compañeros de laboratorio, que se volvieron mi familia en Argentina. A Ailín, Alice, Diana, Estefanía, Luisa y Omar, por aguantarme y dejarse querer, por dejarme llevar en la memoria y el corazón un poco de ustedes y su cultura argentina, brasileña, peruana, y aún más de la colombiana.

A toda la gente del INTECH, residente y visitantes. Especialmente Daniel, Romi, Ayelen, Freddy, Liz, Laura, Nacho, Sofy Nayla, Rosario, Eliana por su amistad y compañía. A Herdman y Carlos por cuidarnos.

A mis amigos de la U: Pily, Gladis, Numa, Gloria, Camilo, Silvia, Angie, Isleyer, Sandy, Maju, Betsy, Ruby, Mauro, Aleja, Astrid y demás chicos que me acompañaron durante estos años de aprendizaje.

A quienes dejaron huella en mi formación, los profesores, Brito, Laura, Diana, Nestor Yaneth y Josman.

A mi familia, los más importantes en mi vida. Mis padres que me han dado todo lo necesario, y en abundancia para poder llegar aquí. A mis chiquitas Cindy y Carito, mis hermanas y mejores amigas por inspirarme a ser mejor cada día. A mis abuelitas Ceci y Mercedes.

## Tabla de contenidos

	Pág.
Introducción	11
1. El problema	12
1.1 Titulo	12
1.2 Planteamiento del problema	12
1.3 Formulación del problema	13
1.4 Justificación	13
1.5 Objetivos	15
1.5.1. Objetivo general	15
1.5.2. Objetivos específicos	15
1.6 Alcances y limitaciones	15
1.6.1 Alcances	15
1.6.2 Limitaciones	16
1.7 Delimitaciones	17
1.7.1 Espacial	17
1.7.2 Temporal	17
1.7.3 Conceptual	18
2. Marco referencial	19
2.1 Antecedentes	19
2.2 Marco teórico	26
2.2.1 Desarrollo del tubo neural y de las células de la cresta neural	26
2.2.2 Rol del ácido fólico en el desarrollo	27
2.2.3 La regulación epigenética de and e histónas	29
2.2.4 Rol del ácido fólico en la regulación epigenetica durante el desarrollo	32
2.3 Marco conceptual	34
2.4 Marco legal	36
3. Diseño metodológico	38
3.1 Tipo de investigación	38

3.2 Población y muestra	39
3.3 Hipótesis	39
3.4 Variables	39
3.5 Fases de la investigación	40
3.5.1 Patrón de expresión de genes folr1 y rfc1	40
3.5.2 Pérdida de función de genes folr1 y rfc1	42
3.5.3 Efecto de la pérdida de función de folr1 y rfc1 sobre el desarrollo del tubo neural y las células de la cresta neural	45
3.5.4 Efecto en la metilación de histonas y adn	46
4. Resultados	50
4.1 Patrón de expresión de folr1	50
4.2 Patrón de expresión de rfc1	52
4.3 La pérdida de función de folr1 y rfc1 disminuye las triples metilaciones de la histona h3	54
4.4 La pérdida de función de folr1 y rfc1 disminuye la metilacion global de adn	55
4.5 Efecto de la deficiencia de folato en la especificación de progenitores neurales y de la cresta neural	62
5. Discusiones	63
5.1 Patrón de expresión de folr1 y rfc1 en el desarrollo del tubo neural y células de la cresta neural	64
5.2 El ácido fólico regula la metilación de adn e histonas	65
5.3 La deficiencia de ácido fólico altera la identidad de los progenitores neurales y de la cresta neural	67
6. Conclusiones	69
7. Recomendaciones	70
Bibliografía	71
Anexo A	80
Anexo B	84