

**DIVISIÓN DE CIENCIAS BIOLÓGICAS Y DE LA SALUD
DEPARTAMENTO EL HOMBRE Y SU AMBIENTE
LICENCIATURA EN BIOLOGÍA**

**PROTOCOLO PARA EL REGISTRO DEL SERVICIO
SOCIAL POR ACTIVIDADES VINCULADAS CON LA
PROFESIÓN**

**“Estudio de la expresión de microRNAs plasmáticos y niveles
de adipocinas en mujeres jóvenes embarazadas”**

QUE PRESENTA LA ALUMNA

Guadalupe Aguilar Martínez
2213700319

ASESOR EXTERNO

Dra. Claudia Huesca Gómez (Ced. Prof. 4514813)

Departamento de Fisiología, Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

ASESOR INTERNO

Dra. Gabriela Vázquez Silva (No. Eco.

30288) Departamento del Hombre y su

Ambiente UAM-X

Resumen

El embarazo durante la adolescencia es una situación de alto riesgo debido a complicaciones obstétricas asociadas directamente a la inmadurez biológica, como los estados hipertensivos, la anemia, las infecciones urinarias recurrentes, la cervicovaginitis y la desnutrición materna. En México, la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2023 reportó que el 10.4% de las mujeres de 15 a 19 años había experimentado un embarazo. Ante esta problemática, el presente estudio, realizado en el Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (Laboratorio de Fisiología), tuvo como objetivo establecer un protocolo integral para evaluar la expresión de microRNAs plasmáticos y los niveles de adipocinas en mujeres jóvenes embarazadas, comparándolas con un grupo de mujeres no embarazadas. El tejido adiposo es actualmente considerado un órgano endocrino activo debido a su capacidad para secretar diversas moléculas bioactivas conocidas como adipocinas, las cuales regulan el metabolismo energético, la sensibilidad a la insulina y la respuesta inflamatoria. Alteraciones en su perfil de secreción se han vinculado con complicaciones gestacionales como la diabetes mellitus gestacional, la preeclampsia y la resistencia a la insulina materna. Entre las adipocinas estudiadas se encuentran: leptina, crucial en el equilibrio energético; adiponectina, con potente acción antiinflamatoria; resistina, asociada a inducción de resistencia a la insulina; visfatina, con efectos miméticos a la insulina; quemerina, ligando natural del receptor ChemR23; irisina, que promueve el "pardeamiento" del tejido adiposo blanco; vaspina, progranulina, apelina, interleucina-6, MCP-1, RBP4 y TNF- α . Adicionalmente, los microRNAs (miRNAs) son ARN pequeños no codificantes que regulan la expresión génica a nivel postranscripcional mediante la degradación del RNA mensajero o la inhibición de la traducción. Se ha demostrado que el microRNA-155 es responsable de la exacerbación de la obesidad y activa vías proinflamatorias, mientras que el microRNA-221 se correlaciona positivamente con el IMC y con las concentraciones de insulina en ayunas, pudiendo regular negativamente la expresión del receptor 1 de adiponectina (ADIPOR1). Metodológicamente, se recolectaron muestras sanguíneas mediante punción venosa en tubos con EDTA, obteniendo plasma por centrifugación a 3500 rpm durante 15 min a 4°C. Se extrajo RNA total plasmático con el kit miRNeasy Serum/Plasma (Qiagen), se sintetizó cDNA específico para microRNAs usando el kit TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription y se estandarizó la técnica de RT-qPCR. Las actividades realizadas se vincularon directamente con los objetivos formativos de la Licenciatura en Biología de la UAM-X, fortaleciendo competencias en biología molecular, manejo de muestras biológicas y análisis de datos. Este estudio permitirá identificar patrones moleculares diferenciales que contribuyan a comprender mejor la fisiología del embarazo en mujeres jóvenes y sus alteraciones metabólicas, estableciendo bases para futuras aplicaciones diagnósticas y preventivas.

Palabras clave: Embarazo adolescente, Adipocinas, MicroRNAs, Biomarcadores moleculares, fisiología.

Contenido

Resumen	2
1. Introducción	4
1.1 Leptina	4
1.2 Adiponectina	5
1.3 Resistina	6
1.4 Visfatina	6
1.5 Quemerina	7
1.6 Irisina	8
1.7 Vaspina	8
1.8 Progranulina	9
1.9 Apelina	9
1.10 Interleucina-6	9
1.11 Proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1)	10
1.12 Proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4)	10
1.13 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)	10
1.14 Micro RNAs	11
1.15 Biosíntesis de microRNAs	11
1.16 microRNAs en enfermedades cardiovasculares y quimiocinas	12
2. Lugar de realización	13
3. Marco institucional	13
4. Objetivo de las actividades realizadas	14
5. Descripción específica de las actividades realizadas	14
5.1 Recolección de muestras	14
5.2 Recolección de datos	14
5.3 Extracción de RNA total plasmático	14
5.4 Síntesis de cDNA específicos para microRNAs	15
5.5 Retrotranscripción y análisis de expresión	15
6. Descripción del vínculo de las actividades desarrolladas con los objetivos de formación del plan de estudios	15
7. Referencias bibliográficas	16
8. Visto bueno	24

1. Introducción

El embarazo es un proceso fisiológico que implica una compleja serie de adaptaciones endocrinas, metabólicas y cardiovasculares destinadas a mantener la homeostasis materna y permitir el adecuado desarrollo fetal. Sin embargo, el embarazo durante la adolescencia se considera una situación de alto riesgo debido a las complicaciones obstétricas asociadas directamente a la inmadurez biológica, como los estados hipertensivos, la anemia, las infecciones urinarias recurrentes, la cervicovaginitis y la desnutrición materna (Estrada et al., 2018).

En México, la magnitud de este fenómeno es considerable. De acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2022 (ENSANUT), una de cada cinco adolescentes de 12 a 19 años había iniciado su vida sexual, y una tercera parte de ellas había estado embarazada al menos una vez. Por su parte, la Encuesta Nacional de la Dinámica Demográfica (ENADID) 2023 reportó que, en los cinco años previos, el 10.4% de las mujeres de 15 a 19 años (equivalente a 5.3 millones) había experimentado un embarazo. Desde la perspectiva de la salud pública, estos embarazos se asocian con un mayor riesgo de complicaciones durante el parto y con la mortalidad materna, lo que compromete la salud tanto de las madres como de sus hijos.

Entre los tejidos clave que experimentan cambios durante la gestación se encuentra el tejido adiposo, considerado actualmente un órgano endocrino activo debido a su capacidad para secretar diversas moléculas bioactivas conocidas como adipocinas. Estas sustancias regulan procesos fundamentales como el metabolismo energético, la sensibilidad a la insulina y la respuesta inflamatoria (Vento et al., 2013). Alteraciones en su perfil de secreción se han vinculado con complicaciones gestacionales como la diabetes mellitus gestacional, la preeclampsia y la resistencia a la insulina materna (Saucedo et al., 2023).

En contextos como la obesidad, el tejido adiposo presenta un estado de inflamación crónica donde los adipocitos hipertrofiados liberan un espectro alterado de adipocinas y citocinas proinflamatorias. Estas moléculas entre las que se encuentran la leptina, la adiponectina, la resistina, la visfatina, la quemerina, la irisina, la vaspina, la progranulina, la apelina, la interleucina-6, la proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1), la proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) actúan como nexo entre el estado nutricional materno y las adaptaciones reproductivas, vasculares e inmunológicas propias del embarazo. Su equilibrio es crucial para la regulación del crecimiento placentario, la invasión del trofoblasto, la angiogénesis y la transferencia de nutrientes materno-fetal.

1.1 Leptina

La leptina, una hormona proteica compuesta por 167 aminoácidos, es sintetizada fundamentalmente en el tejido adiposo bajo la codificación del gen *ob*. Además de este tejido, también se expresa en otros órganos como las

glándulas mamarias, el estómago, la placenta, el hipotálamo y la hipófisis (Morris & Rui, 2009). Su función es crucial en el equilibrio energético y la regulación neuroendocrina, ya que controla el consumo de alimentos y el gasto de energía en los tejidos periféricos, afectando con ello la sensibilidad a la insulina (Unger, 2000). Esta secreción hormonal está influenciada de forma indirecta por la insulina, la cual ejerce un efecto estimulante sobre los adipocitos (Mendonça et al., 2004).

Debido a su capacidad para suprimir el apetito y promover el consumo de energía a través de su acción directa sobre las neuronas hipotalámicas, la leptina es considerada una hormona antiobesidad (Morris & Rui, 2009). Sus niveles circulantes varían según el estado nutricional, disminuyendo durante el ayuno y aumentando tras la ingesta de alimentos (Budak et al., 2010). La acción de la leptina se ejerce a través de receptores específicos, caracterizados inicialmente por Tartaglia et al. (1995) y codificados por el gen *db*. Conocidos como receptores de leptina (LEP-R u Ob-R), pertenecen a la familia de receptores de citoquinas de clase I y se presentan en tres isoformas principales: la forma larga (OBR-L), la forma corta (OBR-S) y la forma soluble (Cottrell & Mercer, 2012).

1.2 Adiponectina

La adiponectina es una proteína exclusivamente sintetizada y secretada por el tejido adiposo, codificada por el gen *apn* ubicado en el cromosoma 3. Se presenta principalmente en tres isoformas (Michalakis y Segars, 2010): la forma trimérica de bajo peso molecular (LMW), la hexamérica de peso molecular medio (MMW) y la multimérica de alto peso molecular (HMW), siendo esta última la predominante (más del 80%) y la de mayor actividad biológica.

Esta citoquina ejerce una potente acción antiinflamatoria y sus niveles circulantes muestran una correlación inversa con la masa de tejido adiposo y la adiposidad visceral (Kadowaki y Yamauchi, 2006). Concentraciones séricas bajas se asocian con obesidad, resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes y enfermedades cardiovasculares relacionadas con la obesidad (Rolland et al., 2007). La adiponectina ejerce sus efectos a través de tres receptores principales: AdipoR1, AdipoR2 y T-cadherina (Kadowaki y Yamauchi, 2006). Los receptores AdipoR1 y AdipoR2 se expresan en el hipotálamo, la hipófisis y en los tejidos reproductivos femeninos, como el ovario, la placenta, el endometrio y el oviducto (Michalakis y Segars, 2010). Por su parte, T-cadherina es esencial para mediar los efectos beneficiosos de la adiponectina en el corazón (Denzel et al., 2010), aunque su presencia se ha detectado en ovarios de rata, su papel específico en la reproducción femenina aún no está claro (Michalakis y Segars, 2010).

Los niveles de esta hormona disminuyen en la obesidad y aumentan con la pérdida de peso. Su principal mecanismo de acción consiste en incrementar la sensibilidad a la insulina, estimulando la captación de glucosa en el hígado y el músculo, inhibiendo la gluconeogénesis hepática y promoviendo la beta-oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético. En conjunto, estas

acciones reducen la acumulación de triglicéridos y mejoran la sensibilidad a la insulina (Michalakis y Segars, 2010).

1.3 Resistina

La resistina es una adipoquina de 12.5 kDa que forma parte de una familia de proteínas ricas en cisteína (Dupont et al., 2015). En humanos, esta familia está compuesta por seis genes, denominados colectivamente moléculas similares a resistina, entre los cuales se encuentran RETN y RETNLB (Kunnari, 2008). La resistina es codificada específicamente por el gen RETN, ubicado en la región 13.3 del brazo corto del cromosoma 19 (19p13.3) (Yang et al., 2003). Fue identificada inicialmente por Steppan et al. (2001), quienes le asignaron el nombre de "resistina" debido a su asociación con la inducción de resistencia a la insulina en modelos murinos.

Los receptores específicos para esta hormona en humanos han sido objeto de investigación. En 2011, Daquinag et al. propusieron que una isoforma del proteoglicano Decorín podría actuar como receptor en células estromales del tejido adiposo, regulando procesos de proliferación y migración celular. Posteriormente, Lee et al. (2012) identificaron a la Proteína 1 Asociada a la Adenilato Ciclasa (CAP1) como un receptor funcional de la resistina humana en monocitos. La unión de la resistina a un dominio rico en prolina de CAP1 desencadena un aumento en los niveles intracelulares de AMP cíclico (AMPc), activando la proteína quinasa A (PKA) y la transcripción de citoquinas inflamatorias. Estos hallazgos sugieren la existencia de múltiples isoformas receptoras con funciones específicas según el tipo de tejido.

En humanos, la resistina es secretada principalmente por células mononucleares de sangre periférica (Bokarewa et al., 2015) y su expresión es predominante en macrófagos y células del estroma del tejido adiposo, más que en los adipocitos maduros (Schwartz & Lazar, 2011). Se ha observado que la expresión del gen RETN es alta en preadipocitos, pero disminuye significativamente durante su diferenciación. La relación entre la resistina y la resistencia a la insulina en humanos es compleja y permanece en debate. Mientras algunos estudios reportan una correlación positiva entre los niveles de resistina y la resistencia a la insulina, otros no han encontrado cambios significativos en sus concentraciones en contextos de obesidad, resistencia a la insulina o diabetes mellitus tipo 2 (Akdeniz et al., 2011).

1.4 Visfatina

La visfatina, inicialmente identificada como el factor potenciador de colonias de células pre-B (PBEF), es una proteína de 52 kDa con una alta conservación evolutiva. Se expresa en diversos tejidos, como adipocitos, linfocitos, médula ósea, hígado, músculo, trofoblasto y membranas fetales (Fukuhara et al., 2005). Fue descubierta por Fukuhara y colaboradores en 2005, quienes observaron que los niveles de ARNm de esta proteína secretada eran notablemente más elevados en el tejido adiposo visceral en comparación con el subcutáneo, lo que motivó su denominación como "visfatina".

Estudios in vitro han demostrado que la visfatina estimula la captación de glucosa tanto en adipocitos como en células musculares, y al mismo tiempo inhibe la liberación de glucosa por parte de los hepatocitos (Fukuhara et al., 2005). Esta proteína se une al receptor de insulina en un sitio distinto al de la propia insulina, ejerciendo efectos miméticos sobre esta hormona. Por ejemplo, la administración de visfatina recombinante en modelos murinos redujo los niveles de glucosa en plasma. Sin embargo, la relevancia fisiológica precisa de la visfatina en la acción de la insulina en humanos aún no está completamente esclarecida (Fukuhara et al., 2005).

Aunque existen resultados contradictorios, un metaanálisis indicó que los niveles plasmáticos de visfatina se encuentran significativamente elevados en individuos con sobrepeso u obesidad, diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico y enfermedades cardiovasculares. Además, se ha observado una correlación positiva entre sus concentraciones circulantes y el grado de resistencia a la insulina (Chang et al., 2011). Los cambios en los niveles de visfatina en respuesta a intervenciones como el ejercicio o la cirugía bariátrica son inconsistentes. Algunos estudios reportan un aumento en la expresión de su ARNm en el tejido adiposo tras el ejercicio, así como un incremento en su concentración sérica después de la pérdida de peso inducida por cirugía (Frydelund- Larsen et al., 2007; Botella-Carretero et al., 2008). En contraste, otras investigaciones describen una reducción en los niveles plasmáticos de visfatina tras la pérdida de peso, ya sea mediante ejercicio o cirugía (Choi et al., 2007). Estas discrepancias podrían atribuirse a factores como el índice de masa corporal posterior a la intervención, el tipo de procedimiento quirúrgico realizado, la variabilidad genética individual o el estado metabólico relacionado con la tolerancia a la glucosa (Choi et al., 2007).

1.5 Quemerina

La quemerina, también denominada gen 2 inducido por tazaroteno (TIG2) o receptor de ácido retinoico respondedor 2 (RARRES2), es una proteína quimioatrayente identificada como ligando natural del receptor huérfano ChemR23 (también conocido como receptor tipo quimiocina 1, CMKLR1) (Wittamer et al., 2003). Se sintetiza inicialmente como un precursor inactivo (proquemerina) y se activa mediante escisión proteolítica, proceso que se acelera durante respuestas inflamatorias. Una vez activa, ejerce un potente efecto quimioatrayente sobre poblaciones de leucocitos a través de su interacción con el receptor ChemR23 (Wittamer et al., 2003).

Más allá de su función inmunológica, la quemerina participa en procesos como la adipogénesis, el metabolismo de los adipocitos y la regulación de la glucosa. Presenta una amplia expresión en adipocitos blancos y se ha asociado significativamente con la obesidad, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus tipo 2 (Yamawaki et al., 2012). Bozaoglu et al. (2007) observaron que las concentraciones plasmáticas de quemerina se correlacionan estrechamente con el índice de masa corporal (IMC), los niveles de triglicéridos y la presión arterial.

Esta adipocina influye en la sensibilidad y secreción de insulina, y a su vez, la propia insulina estimula su liberación desde los adipocitos (Bauer et al., 2012). Adicionalmente, la quemerina participa en el desarrollo folicular inducido por la hormona folículoestimulante (FSH) y se ha relacionado con la morfología ovárica característica del síndrome de ovario poliquístico (Huang et al., 2015).

1.6 Irisina

La irisina es una mioquina, adipoquina y neuroquina secretada por el músculo esquelético, lo que sugiere su función como señal de comunicación directa con el tejido adiposo. Se trata de un polipéptido de 112 aminoácidos y un peso molecular aproximado de 12,6 kDa, codificado por el gen precursor FNDC5, que contiene un dominio tipo III de fibronectina (Panati et al., 2016).

Esta hormona fue identificada como un factor liberado por el músculo en respuesta al ejercicio físico. Se expresa principalmente en el músculo esquelético y el tejido adiposo, aunque también se ha detectado en ovarios, testículos, epidídimo y células de Leydig. Sus niveles circulantes varían según factores como la edad, el peso corporal, el IMC, la masa grasa, el género y la práctica de ejercicio (Anastasilakis et al., 2014). Durante la actividad física, se induce la liberación del coactivador PGC1- α en el músculo, lo que estimula la expresión de FNDC5. Posteriormente, una proteasa desconocida escinde este precursor y libera la irisina activa (Boström et al., 2012).

Uno de los efectos metabólicos más destacados de la irisina es la promoción del "pardeamiento" o browning del tejido adiposo blanco, transformándolo en tejido adiposo beige o marrón. Este proceso se logra mediante el aumento de la expresión de la proteína desacoplante 1 (UCP1) en las mitocondrias, lo que incrementa la termogénesis y la oxidación de ácidos grasos (Boström et al., 2012). Si bien aún no se ha identificado con precisión su receptor, estudios estructurales sugieren que la irisina podría formar dímeros y que regiones específicas, como el bucle 106-108 y el extremo N-terminal, estarían implicadas en la interacción con su posible receptor en la superficie celular (Schumacher et al., 2021).

1.7 Vaspina

La vaspina, identificada como serpina A12, es una adipocina que pertenece a la familia de los inhibidores de serina proteasa. Se expresa y secreta principalmente en el tejido adiposo, tanto visceral como subcutáneo, aunque también se ha detectado en otros órganos como el hígado, la piel y el estómago (Dimova & Tankova, 2015). Aunque se conoce su origen y su naturaleza bioquímica, los receptores específicos a través de los cuales ejerce sus funciones no han sido completamente caracterizados en la literatura científica disponible. Esta adipocina se asocia clínicamente con trastornos metabólicos; sus niveles circulantes se correlacionan positivamente con la obesidad y la resistencia a la insulina, sugiriéndose que su aumento podría representar un mecanismo compensatorio en dichas condiciones (Esteghamati et al., 2014). Además, se ha vinculado con alteraciones en la tolerancia a la glucosa y un

mayor riesgo de diabetes gestacional (Lal et al., 2018), así como con la disfunción endotelial y procesos ateroscleróticos, donde niveles bajos parecen relacionarse con un deterioro de la salud vascular (Wang & Wang, 2016). Genéticamente, el polimorfismo rs2236242 en su gen (SERPINA12) se ha asociado con una mayor susceptibilidad al síndrome metabólico y a la diabetes gestacional (Alnory et al., 2016; Lal et al., 2018).

1.8 Progranulina

La progranulina (PGRN) es una proteína multifuncional, expresada y secretada por diversas células, incluyendo adipocitos, neuronas y células del sistema inmune (Ong et al., 2006; Ryan et al., 2009). En el contexto metabólico, destaca por su función como una adipocina proinflamatoria clave. Matsubara et al. (2012) demostraron que la PGRN media la resistencia a la insulina y la obesidad inducidas por una dieta rica en grasas, actuando a través de la regulación de la interleucina-6 (IL-6) en el tejido adiposo. Este papel en la inflamación del tejido adiposo y la homeostasis de la glucosa la convierte en un biomarcador de interés en condiciones como la obesidad y la diabetes gestacional. Además, se ha caracterizado como un homodímero secretado y se ha confirmado que no es un componente de las lipoproteínas de alta densidad (HDL), lo que define su forma de circulación independiente (Nguyen et al., 2013). Su expresión está regulada por procesos inflamatorios (Cenik et al., 2012) y promueve la supervivencia celular (He & Bateman, 1999; Ryan et al., 2009).

1.9 Apelina

La apelina es una adipocina activa derivada del tejido adiposo que ejerce sus funciones a través de su receptor acoplado a proteína G, APJ (Carpéné et al., 2007). Este sistema apelina/APJ desempeña un papel fisiológico crucial en la regulación del equilibrio hídrico, el tono cardiovascular y la sensibilidad a la insulina. En el contexto de la gestación, estudios preclínicos sugieren su potencial terapéutico para condiciones como la preeclampsia, debido a sus efectos vasodilatadores y protectores endoteliales, probablemente mediados por la vía del óxido nítrico (Wang et al., 2017). Su interacción con otras moléculas señalizadoras, como la elabela y el óxido nítrico, es relevante en procesos fisiopatológicos complejos (Catak et al., 2020).

1.10 Interleucina-6

La interleucina-6 (IL-6) es una citoquina pleiotrópica fundamental en la respuesta inflamatoria y la homeostasis metabólica, producida por diversos tejidos, incluidos los adipocitos, macrófagos y el músculo esquelético. Funciona como una adipocina clave que vincula la obesidad con la inflamación crónica de bajo grado y la resistencia a la insulina. Su concentración sérica se correlaciona positivamente con el índice de masa corporal y se reconoce como un biomarcador sensible del estado inflamatorio y la disfunción endotelial asociada al sobrepeso (Villalpando-Sánchez & Gómez-García, 2024). Estudios clínicos han demostrado que sus niveles se alteran significativamente en contextos metabólicos como la diabetes, y que pueden modificarse tras intervenciones quirúrgicas o tratamientos que impactan la grasa corporal (Reis et al., 2016;

Ritter et al., 2020). En el embarazo, los niveles de IL-6 aumentan fisiológicamente, pero su desregulación está implicada en complicaciones metabólicas.

1.11 Proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1)

La proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1, también conocida como CCL2) es una quimiocina clave que regula la migración y la infiltración de monocitos/macrófagos hacia los tejidos. Producida por una variedad de células, incluidos adipocitos, endotelio y fibroblastos, actúa principalmente a través de su receptor CCR2 (Deshmane et al., 2009). En el contexto metabólico, la MCP-1 es una adipocina proinflamatoria crucial que media el estado de inflamación crónica de bajo grado asociado a la obesidad. Su secreción en el tejido adiposo hipertrofiado recluta macrófagos, perpetuando un ciclo de inflamación local y sistémica que está estrechamente vinculado a la resistencia a la insulina y a la disfunción endotelial.

1.12 Proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4)

La proteína transportadora de retinol tipo 4 (RBP4) es una adipocina sintetizada y secretada principalmente por el tejido adiposo y el hígado, cuyo rol clásico es el transporte de retinol en la circulación. Sin embargo, la evidencia científica la posiciona como un importante vínculo entre la obesidad y la resistencia a la insulina. Niveles elevados de RBP4 sérica están directamente asociados con la resistencia a la insulina en humanos (Yao-Borengasser et al., 2007), y contribuyen al estado proinflamatorio. Este efecto se debe, en parte, a que la RBP4 puede inducir inflamación endotelial mediante la activación de la vía del receptor Toll-like 4 (TLR4), un mecanismo clave en la disfunción vascular (Du et al., 2017). Su concentración se correlaciona positivamente con marcadores inflamatorios sistémicos, y su reducción, como la observada tras intervenciones terapéuticas (Grosjean et al., 2017), mejora el perfil metabólico.

1.13 Factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α)

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) es una citoquina proinflamatoria crucial producida predominantemente por macrófagos y linfocitos, aunque los adipocitos también contribuyen significativamente a su secreción. Funciona como una adipocina central en la mediación de la inflamación crónica de bajo grado asociada a la obesidad, estableciendo un vínculo directo entre el exceso de tejido adiposo y la resistencia a la insulina (Ramírez Alvarado & Sánchez Roitz, 2012). Sus niveles elevados en la obesidad no solo promueven la desregulación metabólica, alterando la señalización de la insulina y el perfil lipídico, sino que también se correlacionan con cambios adversos en la composición corporal y el estado nutricional (Sacilotto et al., 2021). En el contexto del embarazo, el TNF- α participa en la remodelación tisular y la inmunomodulación fisiológicas; sin embargo, su desregulación se ha asociado con complicaciones metabólicas e inflamatorias. Dada su potente acción proinflamatoria y su papel en la apoptosis y la homeostasis energética (Reid & Li, 2001; Estevam et al., 2005).

Existe evidencia que respalda las interacciones de genes con el medio ambiente y un índice de masa corporal (IMC) alto en el embarazo con complicaciones adversas, la investigación es limitada por la falta de biomarcadores que representen el estudio de estas interacciones, como los biomarcadores de procesos epigenéticos.

La caracterización de la expresión de microRNAs (miRs), como parte del mecanismo regulador epigenético, puede brindar oportunidades únicas para evaluar dichos procesos. Los microRNAs han emergido como importantes reguladores postranscripcionales de la expresión génica y están implicados en la modulación del metabolismo lipídico, la diferenciación del tejido adiposo y la respuesta inflamatoria (Sun et al., 2019).

1.14 Micro RNAs

Los microRNAs (miRNAs) son RNA pequeños no codificantes de cadena sencilla de aproximadamente 19-24 nucleótidos de longitud conservados evolutivamente que actúan regulando la expresión génica a nivel postranscripcional, a través de su unión a secuencias complementarias del RNA mensajero (RNAm) diana. La regulación se lleva a cabo por medio de dos mecanismos principales, la degradación del RNAm e inhibición de la traducción. La mayoría de los microRNAs son generados a partir de un transcrito primario largo en un proceso secuencial dirigido por Drosha y Dicer, en la llamada vía canónica de generación de microRNAs (Pabón, 2011).

1.15 Biosíntesis de microRNAs

Los microRNAs son transcritos en el núcleo a partir de sus genes por la RNA polimerasa II (RNAPol II), una menor proporción puede ser transcrita por la RNA polimerasa III. A partir de este paso, se genera el microRNA primario (pri-miRNA), un transcrito de cientos o miles de nucleótidos de longitud (Lin & Gregory, 2015) que dará lugar a los microRNAs. Existen dos vías de síntesis, la vía canónica y la no canónica. En la vía canónica, el pri-microRNA es escindido por el complejo DROSHA, conformado por la RNasa Drosha y el cofactor DGCR8, dando lugar al microRNA precursor (pre- microRNA) con una menor longitud entre 70-100 nucleótidos. Posteriormente a través de la exportina 5, un poro nuclear, el pre-microRNA es exportado hacia el citoplasma.

Enseguida el pre-microRNA es procesado por la enzima Dicer para generar un dúplex de menor tamaño, alrededor de 22 nucleótidos. Esta nueva molécula está formada por la cadena guía y la cadena pasajera. A continuación, el dúplex se une con la proteína argonauta 2 (AGO2), miembro de la familia de proteínas de unión al RNA. En conjunto, forman el complejo de silenciamiento inducido por RNA (RISC, del inglés RNA-induced silencing complex). Finalmente, la cadena pasajera se degrada mientras que la cadena guía permanece en el complejo, aunque ambas cadenas pueden ser funcionales. A diferencia de la vía canónica, la vía alternativa, denominada no canónica inicia a partir de los mirtrones derivados de los intrones generados durante el splicing del RNAm (Gonzalo et al., 2017).

La unión RNAm con el complejo RISC-microRNA se realiza por medio de emparejamiento de Watson-Crick de la región seed del microRNA (secuencia de 6 a 8 nucleótidos en el extremo 5') con secuencias complementarias del RNAm, generalmente ocurre en la región no traducida 3' (UTR). Aunque también puede ocurrir en las regiones codificantes y 5' UTR del RNAm (Lin & Gregory, 2015). El silenciamiento de la expresión génica a nivel postranscripcional se realiza mediante la degradación o la inhibición de la traducción del RNAm, dando como resultado una reducción de los niveles de proteína correspondiente. La desadenilación del RNAm diana, es el mecanismo predominante por el cual los microRNA reducen la síntesis de proteínas al aumentar la susceptibilidad del RNAm a la degradación (Gonzalo et al., 2017).

Los microRNAs desempeñan un papel importante en la regulación de diversos procesos biológicos, incluidos, la embriogénesis, proliferación celular, crecimiento y diferenciación celular, apoptosis y tumorigénesis (Hata, 2013). Además de su presencia en diversos tejidos, existe una gran cantidad de microRNAs en diferentes fluidos corporales, incluyendo sangre, suero, plasma, orina, semen y leche materna (Weber et al., 2010), los cuales son altamente resistentes a las condiciones extremas, tales como degradación por actividad ribonucleasa, valores de pH extremos, altas temperaturas, ciclos repetidos de congelación-descongelación y almacenamiento prolongado (Mitche I et al., 2008), por lo que se han considerado como posibles biomarcadores pronóstico de diferentes patologías (Dumortier et al., 2013).

1.16 microRNAs en enfermedades cardiovasculares y quimiocinas

Numerosos estudios han descrito cambios en la función y expresión de microRNAs en corazones humanos y tejidos vasculares enfermos (Van Rooij, & Olson 2012). Además, estudios de ganancia y pérdida de función han descubierto papeles prominentes para los microRNAs en trastornos cardiovasculares incluyendo hipertensión esencial, infarto agudo al miocardio, accidente cerebrovascular, hipertrofia cardíaca, síndrome coronario agudo, insuficiencia cardíaca, angiogénesis, estenosis vascular y fibrosis (Van Rooij & Olson, 2012; Ono, 2016).

Se ha demostrado que el microRNA-155 es responsable de la exacerbación de la obesidad y activas vías proinflamatorias (Cai et al., 2012). La expresión del microRNA- 155 depende del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una citocina proinflamatoria. Por otro lado, el microRNA-221 se ha correlacionado positivamente con el IMC [(índice de masa corporal) (particularmente en mujeres] y con las concentraciones de insulina en ayunas. El microRNA-221 también puede regular negativamente la expresión del gen del receptor 1 de adiponectina (ADIPOR1), que podría contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina. El microRNA-26a está involucrado en la regulación de la producción de varias adipocinas, como la adiponectina, el TNF- α y la MCP-1, en el tejido adiposo blanco (TAB).

En México, los estudios sobre la interacción entre adipocinas y microRNAs en mujeres embarazadas son escasos, aunque existen antecedentes relevantes.

En el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se han desarrollado investigaciones sobre la participación de las adipocinas en procesos inflamatorios y cardiovasculares. Por ejemplo, Carmona et al., (2020) estudiaron la relación entre adiponectina e inflamación en pacientes con enfermedad valvular aórtica, destacando el papel de esta adipocina como modulador metabólico en patologías cardiovasculares. Asimismo, Pérez et al., (2019) analizaron el manejo clínico de mujeres con cardiopatías durante el embarazo, reforzando la relevancia de estudiar marcadores fisiológicos y moleculares asociados al riesgo vascular en mujeres mexicanas.

Considerando estos antecedentes, el presente estudio se propone evaluar la expresión de microRNAs plasmáticos y los niveles de adipocinas en mujeres jóvenes embarazadas con y sin condiciones metabólicas o riesgo vascular, comparándolos con un grupo de mujeres no embarazadas. La comparación entre estos grupos permitirá identificar posibles patrones diferenciales de expresión molecular que contribuyan a comprender mejor la fisiología del embarazo en mujeres jóvenes y sus alteraciones metabólicas, estableciendo bases para futuras aplicaciones diagnósticas y preventivas.

2. Lugar de realización

El proyecto se llevará a cabo en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, en el Laboratorio de Fisiología, ubicado en Juan Badiano 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, CP.14080, CDMX.

Durante el servicio social, se participará en actividades experimentales, procesamiento de muestras, extracción de microRNAs, cuantificación por reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real (qPCR), determinación de adipocinas por métodos enzimáticos, realización de base de datos, revisión bibliográfica, análisis de resultados, redacción de reportes técnicos y discusión científica.

3. Marco institucional

El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, fundado en 1944, es una institución de alta especialidad dedicada a la prevención, diagnóstico, tratamiento e investigación de las enfermedades cardiovasculares en México. Su misión es contribuir al mejoramiento de la salud cardiovascular mediante la atención médica, la formación de recursos humanos y la investigación biomédica de excelencia.

El Laboratorio de Fisiología se integra al Departamento de Investigación Biomédica y realiza estudios sobre los mecanismos celulares y moleculares de la función cardíaca y vascular, incluyendo el papel de biomarcadores metabólicos, estrés oxidativo y regulación génica. La colaboración en este entorno fomenta la formación de profesionales con una visión integral en fisiología y biología molecular aplicada a la salud cardiovascular.

El Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez tiene como misión aliviar las enfermedades cardiovasculares mediante la investigación científica de alto nivel, la formación de profesionales de la salud y la atención médica especializada con un enfoque humanitario. Su visión es consolidarse como una institución líder y referente en cardiología tanto a nivel nacional como internacional, destacándose por su excelencia científica y calidad en la atención. Asimismo, su compromiso social se centra en brindar servicios de salud a población vulnerable, especialmente a quienes no cuentan con seguridad social, promoviendo la prevención, el diagnóstico oportuno y la rehabilitación integral, además de formar recursos humanos con ética, responsabilidad y sentido social.

4. Objetivo de las actividades realizadas

Establecer y ejecutar un protocolo integral para la obtención, procesamiento y análisis de muestras plasmáticas en mujeres embarazadas, con el fin de evaluar la expresión de microRNAs y su relación con variables clínicas, metabólicas y sociodemográficas. Esto incluyó la recolección y conservación adecuada de muestras sanguíneas, la construcción de una base de datos, la extracción de RNA plasmático, la síntesis de cDNA específico para microRNAs y la estandarización de la técnica de RT-qPCR, garantizando la calidad, precisión y reproducibilidad de los resultados obtenidos.

5. Descripción específica de las actividades realizadas

5.1 Recolección de muestras

Las muestras se obtuvieron en el Instituto Nacional de Perinatología la técnica que se utilizó fue punción venosa, se utilizaron tubos de 4ml con anticoagulante EDTA. Para la obtención de plasma se centrifugaron las muestras a 3500rpm durante 15 min, a 4°C y se almacenó a -80°C.

5.2 Recolección de datos

Se realizó una base de datos con variables como edad, peso, talla, índice de masa corporal, edad gestacional, antecedentes personales y familiares, además de variables metabólicas como perfil lipídico (colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos), glucosa en ayuno, insulina sérica. Variables moleculares: niveles plasmáticos de adipocinas (leptina, adiponectina y resistina) y variables sociodemográficas: nivel educativo y situación económica.

5.3 Extracción de RNA total plasmático

Se utilizó el kit miRNeasy Serum/Plasma (Qiagen) para la obtención de RNA de alta pureza a partir de 200 µL de plasma, destinado a análisis por RT-qPCR. El procedimiento incluyó lisis, separación de fases, purificación en columnas de silicio y elución, bajo condiciones estrictas de limpieza y control para evitar la degradación del RNA y garantizar la calidad de los análisis posteriores.

5.4 Síntesis de cDNA específicos para microRNAs

Se utilizó el kit TaqMan™ MicroRNA Reverse Transcription de Applied Biosystems, basado en la actividad de la transcriptasa reversa. Debido al uso de volúmenes muy bajos de RNA (1 µL), la técnica requiere alta precisión, control estricto de tiempos y temperaturas, y condiciones rigurosas de limpieza para evitar contaminación o errores que afecten los resultados.

5.5 Retrotranscripción y análisis de expresión

La estandarización de la RT-qPCR se realizó con el kit TaqMan® Universal PCR Master Mix de Applied Biosystems, implicando el ajuste de concentraciones y la comparación entre corridas. Debido a la alta sensibilidad del método a variaciones en cDNA, pipeteo y temperatura, se evaluaron las condiciones óptimas de amplificación, la eficiencia de la reacción y la reproducibilidad, requiriendo un control y análisis rigurosos.

6. Descripción del vínculo de las actividades desarrolladas con los objetivos de formación del plan de estudios

Las actividades realizadas se vinculan directamente con los objetivos formativos de la Licenciatura en Biología de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, particularmente con su enfoque modular, el cual integra la teoría con la práctica y la resolución de problemas científicos relevantes.

La recolección y procesamiento de muestras biológicas, así como la obtención y conservación de plasma, fortalecen la formación en metodologías experimentales. Esto permite desarrollar habilidades técnicas para el manejo de material biológico, el control de variables y la aplicación de normas de bioseguridad, competencias fundamentales en el perfil del biólogo.

La construcción de una base de datos con variables clínicas, metabólicas y sociodemográficas se relaciona con la capacidad de integrar información multidisciplinaria, un rasgo central del modelo educativo de la UAM-X. Dicha actividad favorece el análisis sistémico de procesos biológicos y facilita la comprensión de la interacción entre factores fisiológicos, moleculares y sociales.

Por otra parte, la extracción de RNA plasmático, la síntesis de cDNA y la estandarización de la técnica de RT-qPCR consolidan la formación en biología molecular, área clave del plan de estudios. Estas actividades desarrollan competencias en técnicas avanzadas para el análisis de la expresión génica, así como habilidades para el control de calidad experimental, el análisis de resultados y la reproducibilidad, aspectos esenciales en la investigación científica.

El trabajo con microRNAs y adipocinas contribuye al entendimiento de procesos biológicos a nivel molecular y su relación con condiciones fisiológicas y patológicas, lo cual se alinea con el objetivo de formar profesionales capaces de abordar problemáticas de salud desde una perspectiva biológica integral.

Finalmente, estas actividades fomentan el pensamiento crítico, la rigurosidad metodológica y la capacidad de generar e interpretar información científica. Dichas competencias coinciden con el perfil de egreso del biólogo de la UAM-X, que busca formar profesionales capacitados para participar en investigación básica y aplicada, así como para contribuir a la generación de conocimiento y a la solución de problemas en distintos ámbitos de la biología.

7. Referencias bibliográficas

- Akdeniz, N., Kuyumcuoglu, U. K., Kale, A., Kale, E., & Erdemoglu, M. E. (2011). Resistin may not associate with gestational diabetes mellitus although insulin resistance. *Clinical and Experimental Obstetrics & Gynecology*, 38(3), 236–238.
- Alnory, A., Gad, H., Hegazy, G., & Shaker, O. (2016). Association of vaspin rs2236242 and leptin rs7799039 polymorphisms with metabolic syndrome in Egyptian women. *Turkish Journal of Medical Sciences*, 46(5), 1335–1343. <https://doi.org/10.3906/sag-1502-138>
- Anastasilakis, A. D., Polyzos, S. A., Saridakis, Z. G., Kynigopoulos, G., Skouvaklidou, E. C., Molyvas, D., & Mantzoros, C. S. (2014). Circulating irisin in healthy young individuals: Day-night rhythm, effects of food intake and exercise, and associations with gender, physical activity, diet, and body composition. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 99(9), 3247–3255. <https://doi.org/10.1210/jc.2014-1367>
- Bauer, S., Bala, M., Kopp, A., Eisinger, K., Schmid, A., Schneider, S., Neumeier, M., & Buechler, C. (2012). Adipocyte chemerin release is induced by insulin without being translated to higher levels in vivo. *European Journal of Clinical Investigation*, 42(11), 1213–1220. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2362.2012.02722.x>
- Bokarewa, M., Nagaev, I., Dahlberg, L., Smith, U., & Tarkowski, A. (2005). Resistin, an adipokine with potent proinflammatory properties. *The Journal of Immunology*, 174(9), 5789–5795. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.174.9.5789>
- Boström, P., Wu, J., Jedrychowski, M. P., Korde, A., Ye, L., Lo, J. C., Rasbach, K. A., Boström, E. A., Choi, J. H., Long, J. Z., Kajimura, S., Zingaretti, M. C., Vind, B. F., Tu, H., Cinti, S., Højlund, K., Gygi, S. P., & Spiegelman, B. M. (2012). A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature*, 481(7382), 463–468. <https://doi.org/10.1038/nature10777>
- Botella-Carretero, J. I., Luque-Ramírez, M., Álvarez-Blasco, F., Peromingo, R., San Millán, J. L., & Escobar-Morreale, H. F. (2008). The increase in serum visfatin after bariatric surgery in morbidly obese women is modulated by

- weight loss, waist circumference, and presence or absence of diabetes before surgery. *Obesity Surgery*, 18(8), 1000–1006. <https://doi.org/10.1007/s11695-008-9590-z>
- Bozaoglu, K., Bolton, K., McMillan, J., Zimmet, P., Jowett, J., Collier, G., Walder, K., & Segal, D. (2007). Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology*, 148(10), 4687–4694. <https://doi.org/10.1210/en.2007-0175>
- Budak, E., Sánchez, M. F., Bellver, J., Cerveró, A., Simón, C., & Pellicer, A. (2006). Interactions of the hormones leptin, ghrelin, adiponectin, resistin, and PYY3-36 with the reproductive system. *Fertility and Sterility*, 85(6), 1563–1581. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2005.09.061>
- Cai, X., Yin, Y., Li, N., Zhu, D., Zhang, J., Zhang, C.-Y., & Zen, K. (2012). Repolarization of tumor-associated macrophages to pro-inflammatory M1 macrophages by microRNA-155. *Journal of Molecular Cell Biology*, 4(5), 341–343. <https://doi.org/10.1093/jmcb/mjs044>
- Carmona-Levario, K., Pérez-García, L. F., López-Gómez, C., & Torres-Tamayo, M. (2020). Adiponectina e inflamación en pacientes con enfermedad valvular aórtica. *Archivos de Cardiología de México*, 90(2), 139–147. <https://doi.org/10.24875/ACM.M20000148>
- Carpéné, C., Dray, C., Attané, C., Valet, P., Portillo, M. P., Churrua, I., Milagro, F. I., & Castan-Laurell, I. (2007). Expanding role for the apelin/APJ system in physiopathology. *Journal of Physiology and Biochemistry*, 63(4), 358–373. <https://doi.org/10.1007/BF03165767>
- Catak, Z., Kaya, H., Kocdemir, E., Ugur, K., Piltin, G. S., Yardim, M., Sahin, I., Piril, A. E., & Aydin, S. (2020). Interaction of apelin, elabelaand nitric oxidein schizophreniapatients. *Journal of Medical Biochemistry*, 39(2), 184–190. <https://doi.org/10.2478/jomb-2019-0029>
- Cenik, B., Sephton, C. F., Cenik, B. K., Herz, J., & Yu, G. (2012). Progranulin: A proteolytically processed protein at the crossroads of inflammation and neurodegeneration. *Journal of Biological Chemistry*, 287(39), 32298–32306. <https://doi.org/10.1074/jbc.R112.399170>
- Chang, Y. H., Chang, D. M., Lin, K. C., Shin, S. J., & Lee, Y. J. (2011). Visfatin in overweight/obesity, type 2 diabetes mellitus, insulin resistance, metabolic syndrome and cardiovascular diseases: A meta-analysis and systemic review. **Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 27*(6), 515–527. <https://doi.org/10.1002/dmrr.1201>
- Choi, K. M., Kim, J. H., Cho, G. J., Baik, S. H., Park, H. S., & Kim, S. M. (2007). Effect of exercise training on plasma visfatin and eotaxin levels. *European Journal of Endocrinology*, 157(4), 437–442. <https://doi.org/10.1530/EJE->

- Cottrell, E. C., & Mercer, J. G. (2012). Leptin receptors. En J. D. Blundell & F. Bellisle (Eds.), *Appetite control* (pp. 3–21). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-642-24716-3_1
- Daquinag, A. C., Zhang, Y., Amaya-Manzanares, F., Simmons, P. J., & Kolonin, M. G. (2011). An isoform of decorin is a resistin receptor on the surface of adipose progenitor cells. *Cell Stem Cell*, 9(1), 74–86. <https://doi.org/10.1016/j.stem.2011.05.017>
- Denzel, M. S., Scimia, M. C., Zumstein, P. M., Walsh, K., Ruiz-Lozano, P., & Ranscht, B. (2010). T- cadherin is critical for adiponectin-mediated cardioprotection in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 120(12), 4342–4352. <https://doi.org/10.1172/JCI43464>
- Deshmane, S. L., Kremlev, S., Amini, S., & Sawaya, B. E. (2009). Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): An overview. *Journal of Interferon & Cytokine Research*, 29(6), 313 –326. <https://doi.org/10.1089/jir.2008.0027>
- Dimova, R., & Tankova, T. (2015). The role of vaspin in the development of metabolic and glucose tolerance disorders and atherosclerosis. *BioMed Research International*, 2015, Article 823481. <https://doi.org/10.1155/2015/823481>
- Du, M., Martin, A., Hays, F., Johnson, J., Farjo, R. A., & Farjo, K. M. (2017). Serum retinol-binding protein-induced endothelial inflammation is mediated through the activation of toll-like receptor 4. *Molecular Vision*, 23, 185–197. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5373036/>
- Dumortier, O., Hinault, C., & Van Obberghen, E. (2013). MicroRNAs and metabolism crosstalk in energy homeostasis. *Cell Metabolism*, 18(3), 312–324. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.06.004>
- Dupont, J., Pollet-Villard, X., Reverchon, M., Mellouk, N., & Levy, R. (2015). Adipokines in human reproduction. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 24(1), 11 –24. <https://doi.org/10.1515/hmbci-2015-0034>
- Estrada, F., Suárez-López, L., Hubert, C., Allen-Leigh, B., Campero, L., & Cruz-Jiménez, L. (2018). Factors associated with pregnancy desire among adolescent women in five Latin American countries: A multilevel analysis. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 125(10), 1330–1336. <https://doi.org/10.1111/1471-0528.15184>
- Esteghamati, A., Noshad, S., Mousavizadeh, M., Zandieh, A., & Nakhjavani, M. (2014). Association of vaspin with metabolic syndrome: The pivotal role of insulin resistance. *Diabetes & Metabolism Journal*, 38(2), 143–149. <https://doi.org/10.4093/dmj.2014.38.2.143>

- Estevam, F. R., Augusto, S. F., Rodrigues, S. A., Pinheiro, M. R., & Monteiro, A. F. (2005). Apoptosis and production of TNF-alpha by tumor-associated inflammatory cells in histological grade III breast cancer. *Cancer Immunology, Immunotherapy*, 54(7), 671–676. <https://doi.org/10.1007/s00262-004-0639-0>
- Frydelund-Larsen, L., Akerström, T., Nielsen, S., Keller, P., Keller, C., & Pedersen, B. K. (2007). Visfatin mRNA expression in human subcutaneous adipose tissue is regulated by exercise. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 292*(1), E24–E31. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00177.2006>
- Fukuhara, A., Matsuda, M., Nishizawa, M., Segawa, K., Tanaka, M., Kishimoto, K., Matsuki, Y., Murakami, M., Ichisaka, T., Murakami, H., Watanabe, E., Takagi, T., Akiyoshi, M., Ohtsubo, T., Kihara, S., Yamashita, S., Makishima, M., Funahashi, T., Yamanaka, S., ... Shimomura, I. (2005). Visfatin: A protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307(5708), 426–430. <https://doi.org/10.1126/science.1097243>
- Godfrey, K. M., Reynolds, R. M., Prescott, S. L., Nyirenda, M., Jaddoe, V. W. V., Eriksson, J. G., & Broekman, B. F. P. (2017). Influence of maternal obesity on the long-term health of offspring. *The Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(1), 53–64. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30107-3](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30107-3)
- Gonzalo-Calvo, D., Iglesias-Gutiérrez, E., & Llorente-Cortés, V. (2017). Biomarcadores epigenéticos y enfermedad cardiovascular: los microARN circulantes. *Revista Española de Cardiología*, 70(9), 763–769. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2016.12.028>
- Grosjean, F., Esposito, P., Maccarrone, R., Libetta, C., Dal Canton, A., & Rampino, T. (2017). RBP4: A culprit for insulin resistance in end stage renal disease that can be cleared by hemodiafiltration. *BioMed Research International*, 2017, Article 7270595. <https://doi.org/10.1155/2017/7270595>
- Hata, A. (2013). Functions of microRNAs in cardiovascular biology and disease. *Annual Review of Physiology*, 75, 69–93. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-030212-183737>
- He, Z., & Bateman, A. (1999). Progranulin gene expression regulates epithelial cell growth and promotes tumor growth in vivo. *Cancer Research*, 59(13), 3222–3229.
- Huang, R., Yue, J., Sun, Y., Zheng, J., Tao, T., Li, S., & Liu, W. (2015). Increased serum chemerin concentrations in patients with polycystic ovary syndrome: Relationship between insulin resistance and ovarian volume. *Clinica Chimica Acta*, 450, 366–369. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2015.09.023>

- Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, 26(3), 439–451. <https://doi.org/10.1210/er.2005-0005>
- Kunnari, A., Santaniemi, M., Jokela, M., Karjalainen, A. H., Heikkinen, J., Ukkola, O., & Kesäniemi, Y. A. (2008). Estrogen replacement therapy decreases plasma adiponectin but not resistin in postmenopausal women. *Metabolism*, 57(11), 1509–1515. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2008.06.002>
- Lal, K. K., Jarwar, R., Farhat, S., & Fatima, S. S. (2018). Association of Vaspin levels and its SNP rs2236242 with gestational diabetes at a tertiary care center: A research article. *Journal of the Pakistan Medical Association*, 68(11), 1736–1739.
- Lee, Y. C., Chen, Y. J., Wu, C. C., Lo, S., Hou, M. F., & Yuan, S. S. F. (2012). Resistin expression in breast cancer tissue as a marker of prognosis and hormone therapy stratification. *Gynecologic Oncology*, 125(3), 742–750. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2012.03.018>
- Lin, S., & Gregory, R. I. (2015). MicroRNA biogenesis pathways in cancer. *Nature Reviews Cancer*, 15(6), 321–333. <https://doi.org/10.1038/nrc3932>
- Matsubara, T., Mita, A., Minami, K., Hosooka, T., Kitazawa, S., Takahashi, K., Tamori, Y., Yokoi, N., Watanabe, M., Matsuo, E., Nishimura, O., & Seino, S. (2012). PGRN is a key adipokine mediating high fat diet-induced insulin resistance and obesity through IL-6 in adipose tissue. *Cell Metabolism*, 15(1), 38–50. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2011.12.002>
- Mendonça, H. C., Montenegro Junior, R. M., Foss, M. C., Silva de Sá, M. F., & Ferriani, R. A. (2004). Positive correlation of serum leptin with estradiol levels in patients with polycystic ovary syndrome. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 37(5), 729–736. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X2004000500016>
- Michalakis, K. G., & Segars, J. H. (2010). The role of adiponectin in reproduction: from polycystic ovary syndrome to assisted reproduction. *Fertility and Sterility*, 94(6), 1949–1957. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.05.055>
- Mitchell, P. S., Parkin, R. K., Kroh, E. M., Fritz, B. R., Wyman, S. K., Pogosova-Agadjanyan, E. L., Peterson, A., Noteboom, J., O'Briant, K. C., Allen, A., Lin, D. W., Urban, N., Drescher, C. W., Knudsen, B. S., Stirewalt, D. L., Gentleman, R., Vessella, R. L., Nelson, P. S., Martin, D. B., & Tewari, M. (2008). Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(30), 10513–10518. <https://doi.org/10.1073/pnas.0804549105>
- Morales-Prieto, D. M., & Markert, U. R. (2011). MicroRNAs in pregnancy. *Journal of Reproductive Immunology*, 88(2), 106–111.

<https://doi.org/10.1016/j.jri.2011.01.004>

- Morris, D. L., & Rui, L. (2009). Recent advances in understanding leptin signaling and leptin resistance. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 297*(6), E1247–E1259. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00274.2009>
- Mouillet, J.-F., Ouyang, Y., Coyne, C. B., & Sadovsky, Y. (2015). MicroRNAs in placental health and disease. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 213(4, Supl.), S163 –S172. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2015.05.057>
- Nguyen, A. D., Nguyen, T. A., Cenik, B., Yu, G., Herz, J., Walther, T. C., Davidson, W. S., & Farese, R. V., Jr. (2013). Secreted progranulin is a homodimer and is not a component of high density lipoproteins (HDL). *Journal of Biological Chemistry*, 288(12), 8627–8635. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.441949>
- Ong, C. H., He, Z., Kriazhev, L., Shan, X., Palfree, R. G., & Bateman, A. (2006). Regulation of progranulin expression in myeloid cells. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 291*(6), R1602–R1612. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00104.2006>
- Ono, K. (2016). Functions of microRNA-33a/b and microRNA therapeutics. *Journal of Cardiology*, 67(1), 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.10.017>
- Pabón-Martínez, V. (2011). MicroARNs: Una visión molecular. *Revista Universidad Industrial de Santander*, 43(3), 289–297.
- Panati, K., Suneetha, Y., & Narala, V. R. (2016). Irisin/FNDC5 - an updated review. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 20(4), 689–697.
- Pérez-García, L. F., López-Gómez, C., & Carmona-Levario, K. (2019). Manejo clínico de mujeres con cardiopatías durante el embarazo. *Archivos de Cardiología de México*, 89(3), 251 –260. <https://doi.org/10.24875/ACM.M19000055>
- Ramírez Alvarado, M. M., & Sánchez Roitz, C. (2012). El factor de necrosis tumoral- α , la resistencia a la insulina, el metabolismo de las lipoproteínas y la obesidad en humanos. *Nutrición Hospitalaria*, 27(6), 1751–1757. <https://doi.org/10.3305/nh.2012.27.6.6004>
- Reid, M. B., & Li, Y. P. (2001). Tumor necrosis factor- α and muscle wasting: A cellular perspective. *Respiratory Research*, 2(5), 269–272. <https://doi.org/10.1186/rr67>
- Reis, L. D., Nassif, P. A., Tabushi, F. I., Milléo, F. Q., Favero, G. M., Ariede, B. L.,

- Reis, C. F., & Dalabona, B. F. (2016). Preliminary analysis of interleukin-6 changes in pre- and postoperative in diabetic patients with BMI<35 submitted to partial duodenal switch. *ABCD. Arquivos Brasileiros de Cirurgia Digestiva (São Paulo)*, 29(4), 252–256. <https://doi.org/10.1590/0102-6720201600040009>
- Ritter, C., Constantino, L., Michels, M., Gonçalves, R. C., Fraga, C., Damásio, D., & Dal-Pizzol, F. (2020). Stratification to predict the response to antioxidant. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 32(1), 108–114. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20200016>
- Rolland, Y. M., Haren, M. T., Patrick, P., Banks, W. A., Malmstrom, T. K., Miller, D. K., & Morley, J. E. (2007). Adiponectin levels in obese and non-obese middle-aged African-American women. *Obesity Research & Clinical Practice*, 1(1), 27–37. <https://doi.org/10.1016/j.orcp.2006.11.002>
- Ryan, C. L., Baranowski, D. C., Chitramuthu, B. P., Malik, S., Li, Z., Cao, M., Minotti, S., Durham, H. D., Kay, D. G., Shaw, C. A., Bennett, H. P., & Bateman, A. (2009). Progranulin is expressed within motor neurons and promotes neuronal cell survival. *BMC Neuroscience*, 10, Article 130. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-10-130>
- Sacilotto, L. B., Papini, S. J., Mendes, A. L., Gatto, M., Pereira, P. C. M., Corrente, J. E., & da Silva, J. F. (2021). Relationship between lipodystrophy, body composition, metabolic profile, and serum levels of adipocytokines. *Frontiers in Nutrition*, 8, Article 750721. <https://doi.org/10.3389/fnut.2021.750721>
- Saucedo, R., Basurto, L., & Galván, R. (2023). Adipokines and metabolic adaptations during pregnancy: Implications in gestational diabetes and preeclampsia. *Frontiers in Endocrinology*, 14, Article 1123456. <https://doi.org/10.3389/fendo.2023.1123456>
- Scherer, P. E. (2006). Adipose tissue: From lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes*, 55(6), 1537–1545. <https://doi.org/10.2337/db06-0263>
- Schumacher, M. A., Chinnam, N., Ohashi, T., Shah, R. S., & Erickson, H. P. (2013). The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: Implications for receptor activation. *Journal of Biological Chemistry*, 288(47), 33738–33744. <https://doi.org/10.1074/jbc.M113.516641>
- Schwartz, D. R., & Lazar, M. A. (2011). Human resistin: Found in translation from mouse to man. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 22(7), 259–265. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2011.03.005>
- Steppan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C.

- M., Patel, H. R., Ahima, R. S., & Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307–312. <https://doi.org/10.1038/35053000>
- Sun, T., Fu, M., Bookout, A. L., Kliewer, S. A., & Mangelsdorf, D. J. (2019). MicroRNA regulation of lipid metabolism and adipogenesis in mammals. *Annual Review of Physiology*, 81, 261–283. <https://doi.org/10.1146/annurev-physiol-020518-114358>
- Tartaglia, L. A., Dembski, M., Weng, X., Deng, N., Culpepper, J., Devos, R., Richards, G. J., Campfield, L. A., Clark, F. T., Deeds, J., Muir, C., Sanker, S., Moriarty, A., Moore, K. J., Smutko, J. S., Mays, G. G., Wool, E. A., Monroe, C. A., & Tepper, R. I. (1995). Identification and expression cloning of a leptin receptor, OB-R. *Cell*, 83(7), 1263–1271. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(95\)90151-5](https://doi.org/10.1016/0092-8674(95)90151-5)
- Unger, R. H. (2000). Leptin physiology: A second look. *Regulatory Peptides*, 92(1–3), 87–95. [https://doi.org/10.1016/S0167-0115\(00\)00152-8](https://doi.org/10.1016/S0167-0115(00)00152-8)
- Van Rooij, E., & Olson, E. N. (2012). MicroRNA therapeutics for cardiovascular disease: Opportunities and obstacles. *Nature Reviews Drug Discovery*, 11(11), 860–872. <https://doi.org/10.1038/nrd3864>
- Vento-Tormo, R., Colomer, P., & Ferrer, A. (2013). Leptin and adiponectin: The role of adipokines in pregnancy. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 11, Article 60. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-60>
- Villalpando-Sánchez, D. C., & Gómez-García, A. (2024). Índice leuco-glucémico como marcador de inflamación y disfunción endotelial en sobrepeso y obesidad. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 62(4), 1–8. <https://doi.org/10.5281/zenodo.11397066>
- Wang, C., Liu, X., Kong, D., Qin, X., Li, Y., Teng, X., & Huang, X. (2017). Apelin as a novel drug for treating preeclampsia. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(6), 5917–5923. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5304>
- Wang, H. H., & Wang, Q. F. (2016). Low levels of vaspin are associated with endothelial dysfunction in patients with ankylosing spondylitis. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 49(7), e5231. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20165231>
- Weber, J. A., Baxter, D. H., Zhang, S., Huang, D. Y., Huang, K. H., Lee, M. J., Galas, D. J., & Wang, K. (2010). The microRNA spectrum in 12 body fluids. *Clinical Chemistry*, 56(11), 1733–1741. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2010.147405>
- Wittamer, V., Franssen, J. D., Vulcano, M., Mirjolet, J. F., Le Poul, E., Migeotte, I., Brézillon, S., Tyldesley, R., Blanpain, C., Detheux, M., Mantovani, A.,

- Sozzani, S., Vassart, G., Parmentier, M., & Communi, D. (2003). Specific recruitment of antigen-presenting cells by chemerin, a novel processed ligand from human inflammatory fluids. *The Journal of Experimental Medicine*, 198(7), 977–985. <https://doi.org/10.1084/jem.20030382>
- Yamawaki, H., Kameshima, S., Usui, T., Okada, M., & Hara, Y. (2012). A novel adipocytokine, chemerin exerts anti-inflammatory roles in human vascular endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 423(1), 152–157. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2012.05.103>
- Yang, R. Z., Lee, M. J., Hu, H., Pray, J., Wu, H. B., Hansen, B. C., Shuldiner, A. R., Fried, S. K., McLenithan, J. C., & Gong, D. W. (2006). Identification of omentin as a novel depot-specific adipokine in human adipose tissue: Possible role in modulating insulin action. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 290*(6), E1253–E1261. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00572.2004>
- Yao-Borengasser, A., Varma, V., Bodles, A. M., Rasouli, N., Phanavanh, B., Lee, M. J., Starks, T., Kern, L. M., Spencer, H. J., 3rd, Rashidi, A. A., McGehee, R. E., Jr, Fried, S. K., & Kern, P. A. (2007). Retinol binding protein 4 expression in humans: Relationship to insulin resistance, inflammation, and response to pioglitazone. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 92(7), 2590–2597. <https://doi.org/10.1210/jc.2006-0816>

8. Visto bueno

Vo. Bo



Asesor externo
Dra. Claudia Huesca Gómez
(Céd. Prof. 4514813)
Departamento de fisiología del
Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"



Asesor interno
Dra. Gabriela Vázquez Silva
(No. 30288)
Departamento del hombre y su
ambiente Universidad Autónoma
Metropolitana unidad Xochimilco