

Código: PICT -2018-03446

Area temática: **Tecnología Pecuaria y Pesquera**

Proyecto: **Rol del folato en el microambiente oviductal y su implicancia en el establecimiento de marcas epigenéticas durante la producción in vitro de embriones bovinos**

Investigador/a responsable: **BARRERA ANTONIO DANIEL**

Resumen: El oviducto provee el ambiente óptimo para las primeras etapas del desarrollo del embrión en la que tienen lugar procesos moleculares claves para su desarrollo como el inicio de la reprogramación epigenética. Estudios recientes han demostrado que el fluido oviductal bovino (FO) puede modular las marcas epigenéticas de metilación del genoma embrionario. Sin embargo, los factores moleculares que median este efecto no son del todo conocidos. Es sabido que el folato es un epi-nutriente que puede influir sobre la maquinaria epigenética celular durante el desarrollo postimplantacional y fetal. A pesar de esto, el estudio sobre este epi-nutriente en el periodo preimplantacional es aún limitado. Estudios previos realizados en nuestro laboratorio fueron los primeros en demostrar que el folato es constituyente del FO y su concentración fluctúa durante del ciclo estral. Además, la expresión diferencial de receptores y transportadores de folato en las células del epitelio oviductal bovino (BOECs) sugieren que estas células podrían internalizar y regular su concentración en el lumen oviductal. En este proyecto se continuará con investigaciones previas, profundizando el estudio en el impacto funcional del folato a nivel de las BOECs y el embrión preimplantacional. A fin de conocer si las BOECs pueden internalizar el epi-nutriente se evaluará la concentración intracelular de folato en BOECs durante el ciclo estral y en respuesta a diferentes concentraciones de folato en condiciones in vitro. Dado que el folato es fundamental para la síntesis y reparación del ADN, el metabolismo de aminoácidos y la metilación del ADN, se evaluará, además, el efecto de diferentes concentraciones de folato sobre la expresión génica, la actividad de vías de señalización intracelular, la proliferación y citotoxicidad celular, viabilidad, actividad antioxidante y secreción de proteínas en BOECs cultivadas in vitro. Por otra parte, a fin de analizar los niveles de expresión de receptores y transportadores de folato durante el desarrollo preimplantacional se obtendrán embriones producidos in vitro antes, durante y después de la activación del genoma embrionario. Luego, se suplementará el medio de cultivo con diferentes concentraciones de folato simulando lo que sucede in vivo en el oviducto y se analizará el desarrollo y la calidad de los blastocistos obtenidos. Finalmente, estudiaremos el impacto del folato en la metilación global del ADN y de regiones específicas importantes para el desarrollo, complementando el estudio con el análisis de la expresión génica. Los resultados obtenidos ayudarán a comprender el rol del folato en el microambiente oviductal y a proyectar su aplicación como suplemento de los medios de cultivo de células, gametas y/o embriones a fin de reducir, en particular, el impacto negativo que tienen las tecnologías de reproducción asistida sobre el patrón de marcas epigenéticas

Palabras claves: **desarrollo embrionario, epigenética, epi-nutriente, metilación, oviducto**

Unidad ejecutora: **Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia**