

Fecha de presentación del Informe: Día Mes Año **1. Datos generales del Proyecto**

Código del proyecto: 1720			
Título del proyecto: ESTUDIO DE LA PALATOGÉNESIS EN UN BIOMODELO DE OBESIDAD MATERNA INDUCIDA POR DIETA DE CAFETERIA			
Facultad o Instituto Académico: Facultad de Salud			
Departamento o Escuela: Morfología			
Grupo (s) de investigación: TEBLAMI			
Entidades: Universidad del Valle			
Palabras claves: Metaloproteasas (MMPs), obesidad materna, palatogénesis, Inmunofluorescencia			
Investigadores ¹	Nombre	Tiempo asignado	Tiempo dedicado
Investigador Principal	Judy Villavicencio	3 hs/semana	3 hs/semana
Coinvestigadores	Liliana Salazar	2 hs/semana	2hs/semana
	Mario Alejandro Ortíz	3 hs/semana	3 hs/semana
	María Carolina Pustovrh	3 hs/semana	3hs/semana
	Estefanía Cuellar Rivas	12 hs/semana	12 hs/semana
Otros participantes			

¹ Todas las personas relacionadas en el informe y que participen en el proyecto deben haber suscrito el acta de propiedad intelectual de acuerdo con los formatos establecidos.

2. Resumen ejecutivo:

Se espera que describa el proyecto, planteamiento del problema, objetivos, metodología, principales resultados obtenidos y las conclusiones. La extensión debe ser de máximo de 500 palabras (en español y en inglés).

Resumen

Estudios recientes evidencian la relación entre la obesidad durante el embarazo y la presencia de hendiduras labiopalatinas en la descendencia. Por tal motivo, se vuelve necesario profundizar en los procesos morfogénicos moleculares asociados al desarrollo palatino para contribuir con el conocimiento de los factores ambientales que tienen impacto negativo sobre la salud humana.

Las metaloproteinasas de matriz (MMPs), son enzimas proteolíticas extracelulares vinculadas con múltiples procesos de desarrollo y remodelación tisular, juegan un papel importante durante la morfogénesis del paladar, principalmente MMP-2, MMP-9 y su inhibidor TIMP-2; cambios en la expresión de estos reguladores podrían generar alteraciones en las estructuras orofaciales.

Con base en estos antecedentes, el objetivo principal de este estudio fue determinar la expresión de MMP-2, MMP-9 y TIMP-2 en las crestas palatinas de rata Wistar en estadio E16.5 en un modelo experimental de obesidad materna adquirida por dieta. Para lo cual se plantearon los siguientes objetivos específicos; para los fetos de rata normopeso y obesa en estadio E16.5: 1) Establecer medidas lineales de puntos blandos de tercio medio e inferior facial, 2) Determinar cambios en el estadio de la palatogénesis, 3) Caracterizar el patrón de expresión proteica de MMP-2, MMP-9 y TIMP-2 en el epitelio y mesénquima de las crestas palatinas.

Se utilizaron 8 ratas Wistar hembras adultas; 4 para el grupo control (ctrl) y 4 para el grupo obeso (Ob). El grupo Ctrl fue alimentado con dieta estándar y el grupo experimental con dieta de cafetería. Posteriormente, las hembras fueron apareadas con machos sanos y al día 16.5 de preñez los animales fueron sacrificados: se obtuvieron 41 fetos para el grupo Ctrl y 27 para el grupo Ob, los cuales fueron, fotografiados bajo estéreomicroscopio. Las cabezas fetales fueron procesadas en cortes coronales para el estudio histoquímico del paladar por hematoxilina/eosina. El análisis de las medidas de tejidos blandos se realizó en el Software

Image J. Para la detección de MMP-2, MMP-9 y TIMP-2 se realizó inmunohistoquímica (IHQ) de los paladares fetales. Las imágenes de IHQ fueron analizadas por densitometría óptica en el software Image Pro Plus versión 7.0.

Se encontró que las medidas lineales craneofaciales de tejidos blandos (sagitales, frontales, coronales), son una técnica sencilla, fácil, rápida y reproducible y pueden ser implementadas para el estudio de biomodelos. Sin embargo, no hubo diferencias significativas de las medidas evaluadas entre los grupos Ctról y Ob.

Por otro lado, la dieta de cafetería evidenció cambios en el patrón de expresión de la MMP-9 en el mesénquima de las crestas palatinas, y MMP-2 y TIMP-2 aumentaron su expresión a nivel de la región epitelial y mesenquimal en el grupo obeso comparado el control.

La obesidad materna genera cambios en la localización y niveles de expresión de las proteínas de matriz analizadas, e induce cambios en el balance de MMPs/TIMPs durante la formación del paladar.

Abstract

Recent studies show the relationship between obesity during pregnancy and the presence of cleft lip and palate in offspring. For this reason, it becomes necessary to deepen the molecular morphogenic processes associated with palatal development to contribute to the knowledge of the environmental factors that have a negative impact on human health.

Matrix metalloproteinases (MMPs), are extracellular proteolytic enzymes linked to multiple tissue development and remodeling processes, play an important role during the morphogenesis of the palate, mainly MMP-2, MMP-9 and its TIMP-2 inhibitor; changes in the expression of these regulators could generate alterations in the orofacial structures.

Based on this background, the main objective of this study was to determine the expression of MMP-2, MMP-9 and TIMP-2 in E16.5 stage Wistar rat palatal crests in an experimental model of maternal obesity acquired by diet.

Specific objectives in normal and obese rat fetuses at stage E16.5: 1) Establish linear measures of mid and lower facial soft spots, 2) Determine changes in the stage of palatogenesis, 3) Characterize the pattern of protein expression of MMP -2, MMP-9 and TIMP-2 in the epithelium and mesenchyme of the palatal crests.

Eight adult female Wistar rats were used; 4 for the control group (ctról) and 4 for the obese

group (Ob). The Ctrol group was fed standard diet and the experimental group with cafeteria diet. Later, the females were paired with healthy males and at day 16.5 of pregnancy the animals were sacrificed: 41 fetuses were obtained for the Ctrol group and 27 for the Ob group, which were photographed under a stereomicroscope. Fetal heads were processed in coronal sections for the histochemical study of the palate by hematoxylin / eosin. The analysis of soft tissue measurements was performed in Image J. Software. Immunohistochemistry (IHC) of the fetal palates was performed for the detection of MMP-2, MMP-9 and TIMP-2,. The IHQ images were analyzed by optical densitometry In Image Pro Plus software version 7.0.

Results: Linear soft tissue craniofacial measurements (sagittal, frontal, coronal) are a simple, easy, fast and reproducible technique and can be implemented for the study of biomodels. However, there were no significant differences in the measures evaluated between the Ctrol and Ob groups.

On the other hand, the cafeteria diet evidenced changes in the expression pattern of MMP-9 in the mesenchyme of the palatal crests, and MMP-2 and TIMP-2 increased their expression in the epithelial and mesenchymal region in the group Obese compared the control.

Conclusion: Maternal obesity generates changes in the localization and expression levels of the analyzed matrix proteins and induces changes in the balance of MMPs / TIMPs during palate formation.

3. Síntesis del proyecto:

Tema

Los cambios en la conducta de alimentación y actividad física se han transformado drásticamente en los últimos años, llevando a la obesidad al estatus de pandemia, condición que afecta con mayor frecuencia a la mujer en edad reproductiva¹.

A nivel mundial el sobrepeso y la obesidad presentan una alta incidencia en las mujeres en edad reproductiva; en países industrializados, como en Estados Unidos el 35% de esta población son obesas^{2,3}. En Inglaterra el 33% de las mujeres embarazadas tienen sobrepeso u obesidad⁴. Por otro lado, en países como la India el 26% de esta población tiene sobrepeso y el 8% obesidad⁵.

En países latinoamericanos la obesidad y el sobrepeso en las mujeres en edad reproductiva es

una preocupación en salud pública: en México el 32% son obesas^{6,7}, en Brasil, el 50% y en Argentina el 32% tienen sobrepeso u obesidad⁸⁻¹⁰. En Chile la obesidad en la gestación tiene una prevalencia del 13 al 32%¹¹.

En Colombia se estima que cerca de la mitad de la población sufre de sobrepeso u obesidad. Según las Encuestas Sobre la Situación Nutricional en Colombia, *entre el 2005 y el 2010 el sobrepeso en la edad adulta pasó de un 45,9% a 51,2%*. En el año 2010 el 16.5% de los adultos colombianos alcanzaron la obesidad¹². Gamboa y Forero concluyeron que: *“ser mujer, habitar en zonas urbanas y vivir fuera de Bogotá tiene una mayor probabilidad de tener un IMC mayor a los niveles de normopeso”*¹³.

El sobrepeso y la obesidad pregestacional están asociados a un aumento en la morbilidad tanto para la madre como para su hijo, además de presentar defectos congénitos en su descendencia¹⁴. Entre los riesgos perinatales se encuentran infertilidad, diabetes gestacional, desórdenes hipertensivos y una mayor tasa de parto por cesárea, tromboembolismo venoso e infecciones postparto y complicaciones de cicatrización. Los efectos de la obesidad materna pueden ser transferidos al feto en desarrollo, demostrando el riesgo de ocurrencia de defectos del cierre del tubo neural, malformaciones cardíacas y fisuras oropalatinas^{15,16}.

Hasta el momento, los estudios de las fisuras labiopalatinas se han centrado principalmente en los eventos morfogénicos macroscópicos, en tanto que las vías moleculares aún no se entienden completamente.

En el desarrollo normal del paladar las metaloproteinasas (MMPs) y los inhibidores tisulares de las metaloproteinasas (TIMPs), de manera particular MMP-2, MMP-9 y TIMP-2, participan activamente en su formación y cierre¹⁷⁻¹⁹.

Se propone que alteraciones de estos reguladores, producto de la obesidad materna, podrían generar cambios en las estructuras labiopalatinas.

En el presente estudio, se estableció un biomodelo de obesidad materna inducida por dieta de cafetería, con el fin de caracterizar el desarrollo del paladar en el estadio E16.5 en un modelo de rata Wistar. Se realizaron las medidas craneofaciales de los fetos de rata normopeso y obesa. Posterior a esto, se realizó el estudio histológico del paladar y los ensayos de inmunohistoquímica para analizar la localización y nivel de expresión de las proteínas MMP-2, MMP-9 y TIMP-2.

Al establecer los riesgos de malformaciones labiopalatinas fetales asociados a la obesidad

materna, se obtendrán nuevas herramientas que fortalezcan no solo el conocimiento científico a nivel nacional e internacional, sino además, la necesidad de generar programas de salud pública que involucre diversos actores como educadores, ginecólogos, obstetras, nutricionistas, en la responsabilidad de abogar por un cambio en el estilo de vida potenciando las dietas saludables y la actividad física.

Objetivos: general y específicos

Los objetivos establecidos en el proyecto fueron modificados parcialmente debido a factores relacionados con el biomodelo.

Objetivo general

Determinar el patrón de expresión de MMP2, MMP13 y TIMP2 durante la palatogénesis de la rata en un modelo experimental de obesidad materna inducida por dieta.

Objetivos específicos

1. Caracterizar la morfología palatina en el feto de rata normopeso y obesa, en los días 13.5, 16.5 y 18.5 de desarrollo.
2. Comparar el patrón de expresión de MMP2, MMP13 y TIMP2 en la palatogénesis en fetos de rata normopeso y obesa en los días 13.5, 16.5 y 18.5 de gestación.
3. Estudiar el patrón de actividad resultante de las MMPs en la palatogénesis en fetos de rata normopeso y obesa en los días 13.5, 16.5 y 18.5 de gestación.

Justificación de la modificación de los objetivos:

La bibliografía que se revisó para el planteamiento del problema de investigación^{20,21} indicó que en ratas Wistar el cierre del paladar ocurre el día 16.5 día de gestación. Pero al analizar nuestro biomodelo, rata Wistar obtenida en el bioterio de la Universidad del Valle, observamos que al día 13.5 aun no se encuentran formadas las crestas palatinas y que al día 16.5 las crestas palatinas están en proceso de elevación y no de fusión. Por lo cual se decidió en acuerdo con la regla 3Rs no generar un nuevo grupo de biomodelos sino estudiar la expresión proteica de MMP2, MMP9 y TIMP2 proteínas implicadas en el proceso de elevación del paladar (estadio

16.5) y no realizar la marcación de MMP13, proteína que solo se encuentra activa en el proceso de cierre del paladar.

Objetivo general

Determinar la expresión de MMP-2, MMP-9 y TIMP-2 en las crestas palatinas de rata Wistar en estadio E16.5 en un modelo experimental de obesidad materna adquirida por dieta.

Objetivos específicos

En fetos estadio 16.5 procedentes de rata normopeso y obesa:

1. Establecer medidas lineales de puntos blandos tercio medio e inferior facial
2. Determinar cambios en el estadio de la palatogénesis
3. Caracterizar el patrón de expresión proteica de MMP-2, MMP-9 y TIMP-2 en el epitelio de las crestas palatinas
4. Caracterizar el patrón de expresión proteica de MMP-2, MMP-9 y TIMP-2 en el mesénquima de las crestas palatinas

Metodología

Ocho (8) ratas Wistar albinas hembras de 11 semanas de edad. Fueron divididas al azar en dos grupos: cuatro biomodelos grupo control (Ctrol) y cuatro biomodelos grupo obeso (Ob). Los biomodelos fueron alimentados de manera diferencial durante dos meses, el Ctrol recibió dieta estándar y el Ob dieta de cafetería. Luego de este tiempo los biomodelos fueron puestos en apareo con cuatro machos adultos sanos, luego de determinar su preñez fueron sacrificados al día 16.5 de gestación. Durante toda la fase experimental los biomodelos fueron mantenidos en el Bioterio de la Universidad del Valle, bajo condiciones de luz-oscuridad (12-12 horas), temperatura (20°-23°C) y humedad 45%, controlada, en cubículos separados para cada uno de los grupos.

El grupo control fue alimentado con dieta estándar *Pellet Labdiet 5001* y agua *ad libitum*. El grupo obeso fue alimentado con dieta de cafetería, esta dieta consistió en un total de 19

alimentos ultraprocesados diarios, junto con la dieta estándar y agua *ad libitum*. La ingesta de los alimentos se monitoreó diariamente. Los parámetros murinométricos se evaluaron semanalmente, estos consistieron en peso del animal, longitud hocico-punta de cola y hocico-rabadilla.

En la figura 1 se muestra la distribución de los fetos en cada una de las fases: 1. Toma de medidas morfométricas, 2. Determinación de la morfología palatina, y detección de MMPs y TIMPs en el paladar por inmunohistoquímica.

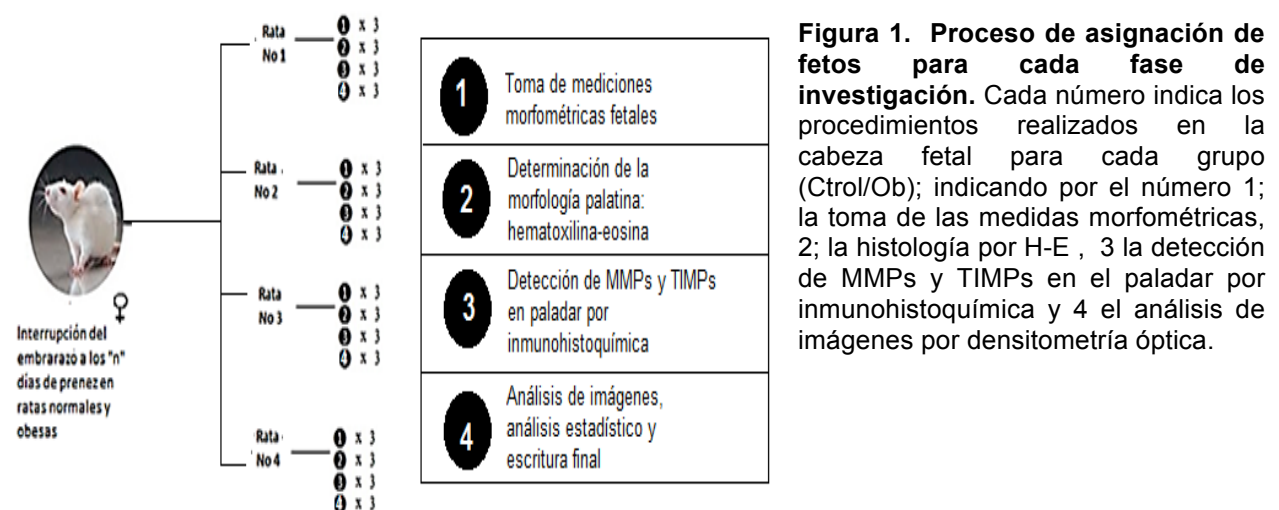


Figura 1. Proceso de asignación de fetos para cada fase de investigación. Cada número indica los procedimientos realizados en la cabeza fetal para cada grupo (Ctrl/Ob); indicando por el número 1; la toma de las medidas morfométricas, 2; la histología por H-E, 3 la detección de MMPs y TIMPs en el paladar por inmunohistoquímica y 4 el análisis de imágenes por densitometría óptica.

La metodología detallada se presenta en el informe final *in extenso*

Resultados obtenidos

A continuación se indican los resultados más relevantes

Distribución del estadio de Theiler

Los fetos se distribuyeron entre los estadios de Theiler 21,5 a 23,5. El estadio de Theiler 22 fue predominante para ambos grupos, seguido del estadio 22.5 (**Figura 2**). Siendo característico para el estadio de Theiler 22 la separación de los dedos del antepié, retropié sin separación de los dedos, folículos pilosos abundantes en el cuerpo, excepto en la cabeza, los somitas en la parte distal de la cola, presencia de crecimiento de pabellón auricular hacia adelante y cubriendo una parte del conducto auditivo externo. La hernia umbilical fue característica de este estadio.

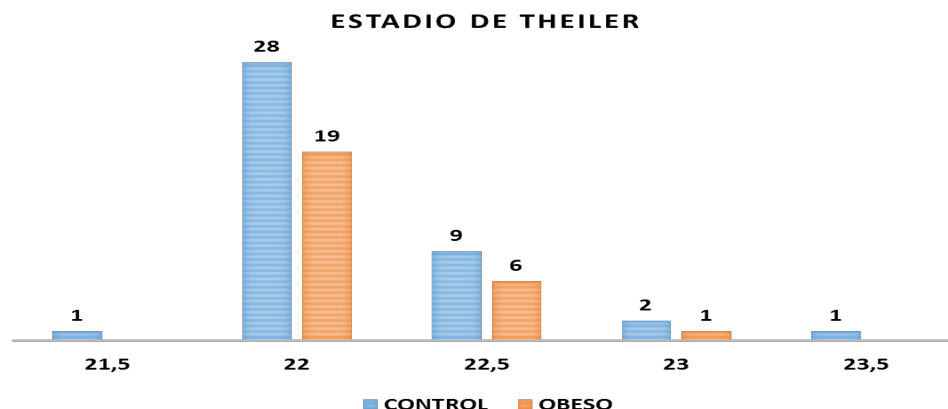


Figura 2. Diagrama de frecuencias distribución del estadio de Theiler en rata Wistar E16.5

Morfología palatina de rata Wistar en el estadio E16.5

Con relación a la morfología del paladar para el estadio E16.5 se encontró que las crestas palatinas laterales se distribuyeron en cinco estadios; crecimiento vertical, estadio intermedio (una cresta en posición vertical y la otra horizontal), elevación horizontal, y adhesión (**Figura 3**). Ninguno de los biomodelos presentó fusión palatina.

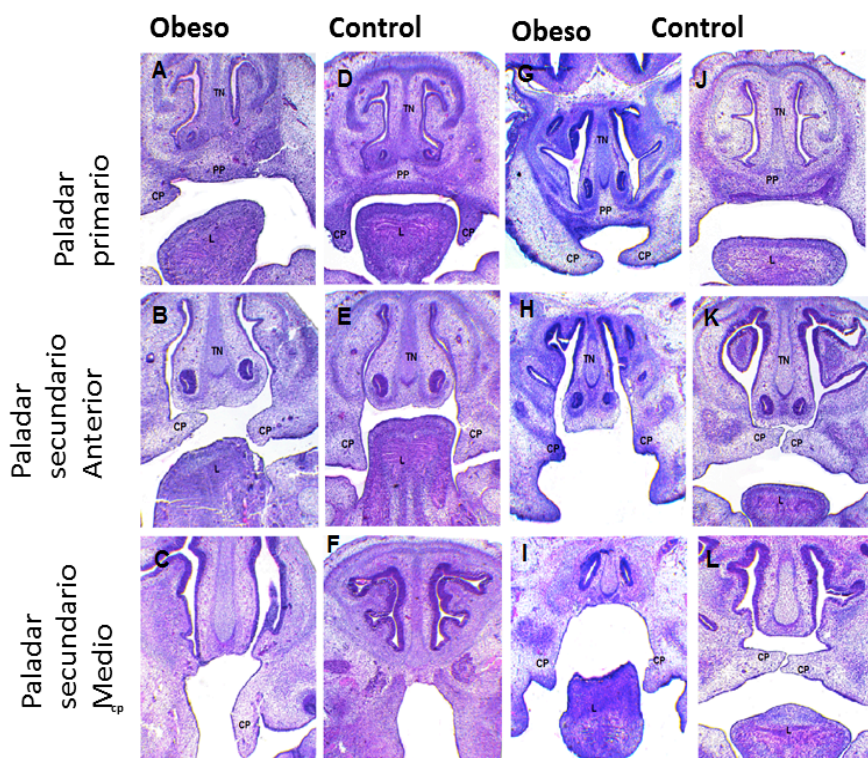


Figura 3. Vista coronal del paladar de rata Wistar E16.5 en biomodelos del grupo control y obeso. Secciones coronales del paladar primario y secundario E16.5. Tinción hematoxilina - eosina. A-C: Biomodelo obeso, se observa un estadio intermedio con la cresta derecha elevada y la cresta izquierda vertical. Presencia de alteración en la lengua D-F: Biomodelo control, se observa el paladar en crecimiento vertical; ambas crestas se encuentran en posición lateral a la lengua. G-I: Biomodelo obeso, se observan las crestas palatinas en posición lateral a la lengua. J-L: Biomodelo control, crestas palatinas en estadio de elevación. TN, Tabique nasal; PP, paladar primario; C, cresta palatina; L, lengua.

Región mesenquimática: correlación entre las crestas palatinas derecha e izquierda para MMP-2, MMP-9 y TIMP-2 de fetos procedentes del grupo obeso.

La **figura 4** muestra las correlaciones entre la cresta derecha y cresta izquierda en la región mesequimal para MMP-2, MMP-9 y TIMP-2, en el grupo obeso. Se encontró una correlación positiva fuerte entre la cresta derecha y cresta izquierda para: MMP-2 =0,79 y TIMP-2=0,97; esto indica que si una de los marcadores aumenta en una cresta, en la otra hay una gran probabilidad de que también aumente. Por otro lado, hay una correlación negativa débil entre las crestas para MMP-9= -0,08.

En las **figuras 5, 6 y 7** se muestran las imágenes de inmunohistoquímica para MMP-2, MMP-9 y TIMP-2 en la región mesenquimal del paladar en el grupo obeso.

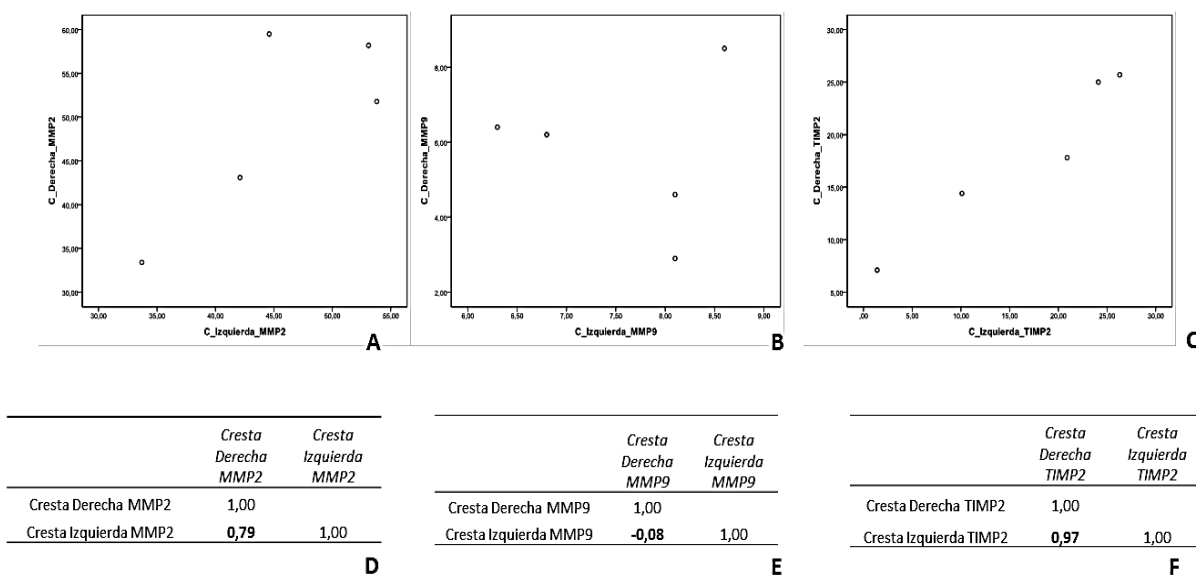


Figura 4. Correlación entre cresta derecha y cresta izquierda para MMP2, MMP9 y TIMP2 en la región mesequimal palatina, en el grupo obeso. (A, B, C) Gráficos de dispersión para MMP-2, MMP-9 y TIMP-2, respectivamente. (D, E, F) Matrices de correlación para MMP-2, MMP-9 y TIMP-2.

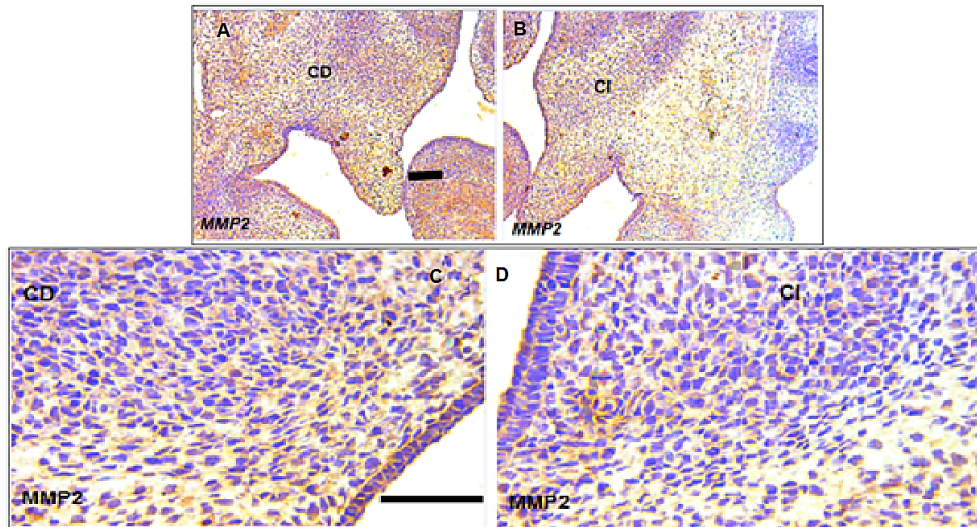


Figura 5. Inmunohistoquímica para MMP-2 cresta derecha y cresta izquierda de rata Wistar E16.5 Grupo Ob. (A-B) Aumento 10X barra, 200µm, (C-D) aumento 40X Barra 100µm. Secciones coronales fueron marcadas para MMP-2 (A-B), El color marrón indica la presencia de la MMP2. Hay una mayor distribución en el mesénquima palatino para la MMP-2, Se encontró el marcaje de MM-P2 a nivel extracelular con gran distribución en toda la región de la MEC del mesénquima palatino. Para la cresta derecha (CD) se observó inmunomarcación positiva para la zona del mesénquima nasal, medial y maxilar en mayor proporción (-C), y para la cresta izquierda (CI) se observó mayor marcaje en la región medial mesenquimal.

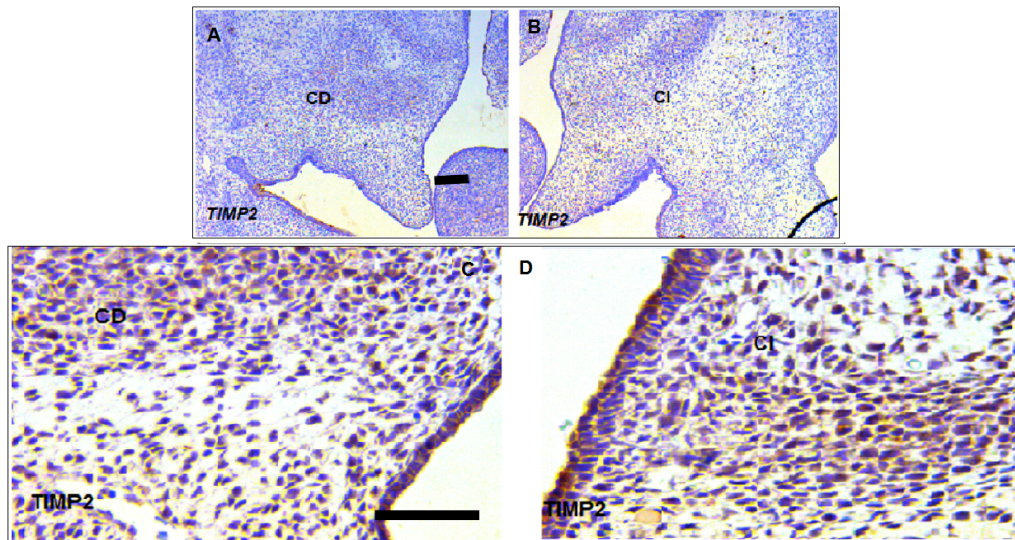


Figura 6. Inmunohistoquímica para MMP-9 cresta derecha y cresta izquierda de rata Wistar E16.5 Grupo Ctrl. (A-B) barra, 200µm, (C-D) Barra 100µm. Secciones coronales fueron marcadas para MMP-9 (A-B), El color marrón indica la presencia de la MMP9. Se observa una menor inmunomarcación de MMP9 a comparación de MMP2 en el mesénquima del paladar. Se observa marcaje citoplasmático en células en camino de diferenciación tipo condroblastos y/o osteoblastos (C-D).

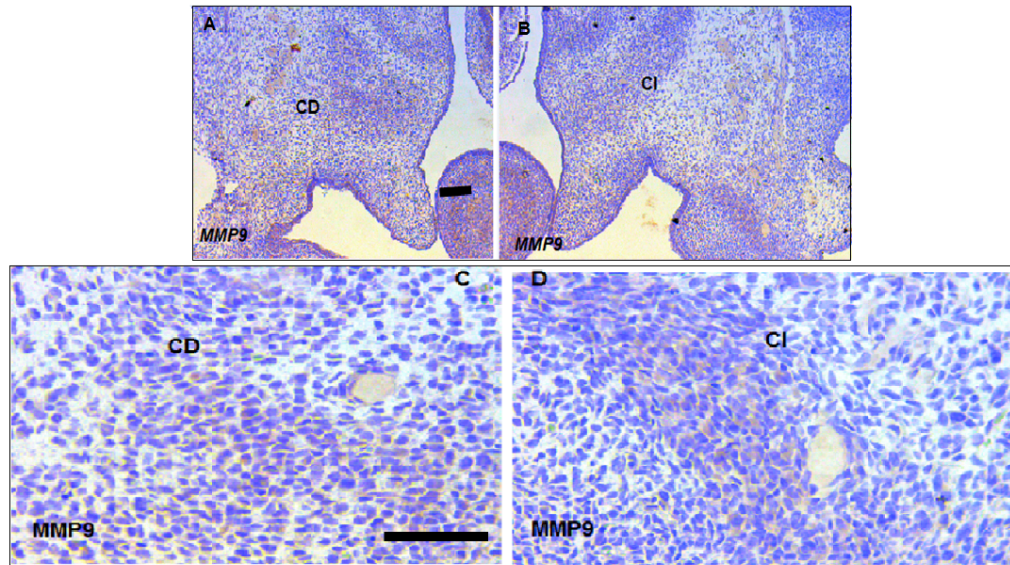


Figura 7. Inmunohistoquímica para TIMP2 cresta derecha y cresta izquierda de rata Wistar E16.5 Grupo Ctról. (A-B) Aumento 10X barra, 200µm, (C-D) aumento 40X Barra 100µm. Secciones coronales fueron marcadas para TIMP2 (A-B), ambas crestas en crecimiento vertical con una inmunomarcación mayor en la región del mesénquima maxilar y nasal. El marcaje fue a nivel del citoplasmas de células en camino a diferenciarse tipo condroblastos y/o osteoblastos (C-D).

Principales conclusiones y/o recomendaciones

- La dieta de cafetería, es alta en macronutrientes; lípidos y carbohidratos y pobre en micronutrientes. Se estima que estas alteraciones en la dieta generen cambios epigenéticos en la regulación de las MMPs y TIMPs los cuales juegan un papel fundamental en la remodelación de la matriz extracelular y la formación completa del paladar.
- Las medidas lineales craneofaciales de tejidos blandos son una técnica sencilla, rápida y reproducible que pueden ser implementadas para el estudio de biomodelos en diferentes estadios de desarrollo, y se correlacionan ampliamente con las que se utilizan en las áreas clínicas para el diagnóstico de alteraciones craneofaciales. La obesidad materna no produjo cambios en las estructuras craneofaciales evaluadas, sin embargo, se encontraron alteraciones bioquímicas en los tejidos impliados en la formación del paladar.
- La dieta de cafetería produjo cambios en el patrón de expresión de MMP-9 en el mesénquima de las crestas palatinas del grupo obeso, lo cual se puede asociar a una alteración en la sincronía de elevación de las crestas palatinas.
- La MMP-2 y TIMP-2 aumentaron su expresión en la región epitelial y mesenquimal del

paladar en el grupo obeso, lo que sugiere un desbalance en el equilibrio MMP/TIMP en la palatogénesis.

Recomendaciones

1. Se recomienda para futuras investigaciones, la incorporación de estadios fetales posteriores para el estudio de MMP-2, MMP-9 y TIMP- 2 en los procesos de elevación, adhesión y cierre del paladar.
2. Complementar el estudio con técnicas de biología molecular que permitan evaluar la expresión del ARN mensajero de las proteínas evaluadas, así como también la evaluación de la actividad genatínolítica en el desarrollo palatino.
3. Proyectar futuras investigaciones que permitan abordar los cambios epigenéticos en la descendencia provocados por la dieta de cafetería.

Referencias

1. Shetty P, Schmidhuber J. Introductory lecture the epidemiology and determinants of obesity in developed and developing countries. *Int J Vitam Nutr Res* 2006;76:157-162.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *Jama* 2010;303:235-241.
3. Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *Jama* 2004;291:2847-2850.
4. Heslehurst N, Rankin J, Wilkinson J, Summerbell C. A nationally representative study of maternal obesity in England, UK: trends in incidence and demographic inequalities in 619 323 births, 1989–2007. *International Journal of Obesity* 2010;34:420-428.
5. Sahu MT, Agarwal A, Das V, Pandey A. Impact of maternal body mass index on obstetric outcome. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research* 2007;33:655-659.
6. Colchero M, Sosa-Rubi S. Heterogeneity of income and lifestyle determinants of body weight among adult women in Mexico, 2006. *Social science & medicine* 2012;75:120-128.
7. Gutiérrez J, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L et al. Encuesta nacional de Salud y nutrición. Resultados nacionales: Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX); 2012.
8. Correia LL, Silveira DMld, Silva AC, Campos JS, Machado MMT, Rocha HAL et al. Prevalence and determinants of obesity and overweight among reproductive age women living in the semi-arid region of Brazil. *Ciência & Saúde Coletiva* 2011;16:133-145.
9. Seabra G, Padilha PdC, Saunders C. Pregestational overweight and obesity: prevalence and outcome associated with pregnancy. *Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia* 2011;33:348-353.
10. Nación MdSdl. Encuesta Nacional de Nutrición y Salud: Documento de Resultados 2007: Ministerio de Salud de la Nación Buenos Aires; 2007.
11. Mardones F. Evolución de la antropometría materna y del peso de nacimiento en Chile, 1987-2000. *Revista chilena de nutrición* 2003;30:122-131.
12. Fonseca Centeno Z, social. MdIp. Encuesta Nacional de la Situación Nutricional en Colombia 2010–ENSIN. Bogotá: ICBF 2010.
13. Gamboa LF, Forero N. Body mass index as a standard of living measure: a different interpretation for the case of Colombia. Facultad de Economía, Universidad del Rosario 2009.
14. Cnattingius S, Bergstrom R, Lipworth L, Kramer MS. Prepregnancy weight and the risk of adverse pregnancy outcomes. *N Engl J Med* 1998;338:147-152.
15. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstetrics & Gynecology* 2004;103:219-224.
16. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies:

a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2009;301:636-650.

17. Brown NL, Yarram SJ, Mansell JP, Sandy JR. Matrix metalloproteinases have a role in palatogenesis. *J Dent Res* 2002;81:826-830.

18. Blavier L, Lazaryev A, Groffen J, Heisterkamp N, DeClerck YA, Kaartinen V. TGF-beta3-induced palatogenesis requires matrix metalloproteinases. *Mol Biol Cell* 2001;12:1457-1466.

19. Isaza C, LA M. Anomalías y síndromes asociados con labio y/o paladar hendido. *Colomb Med* 1991;20:55-61.

20. Ferguson MW. Palatal shelf elevation in the Wistar rat fetus. *J Anat* 1978;125:555-577.

21. Ferguson MW. Palate development. *Development* 1988;103:41-60.

4. Impactos actual o potencial:

Ámbito Académico – Formación de recursos humanos

El desarrollo de esta investigación permitió la formación de un estudiante de maestría en Ciencias Biomédicas

Estefanía Cuéllar Rivas. “EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS MODULADORAS DE MATRIZ EXTRACELULAR EN EL DESARROLLO DEL PALADAR EN UN MODELO MURINO DE OBESIDAD INDUCIDA POR DIETA”. 2016 (CD: Se adjunta informe de investigación y acta de sustentación)

Ámbito Investigativo

Los resultados de este proyecto fueron divulgados tanto en el ámbito nacional como internacional y permitieron conocer, en parte, las bases moleculares que relacionan la obesidad con alteraciones en el desarrollo palatino.

Se presentó como propuesta de investigación en la convocatoria Grants-in-Aid of Research Program SIGMA XI, 15 de octubre de 2013. No fue financiada.

Desarrollos futuros

Este trabajo permitió el fortalecimiento de la línea de Biología del Desarrollo en la Escuela de Ciencias Básicas.

En el caso particular, los resultados obtenidos de este proyecto permitieron continuar la evaluación de las alteraciones de la obesidad materna en la formación estructural craneofacial.

En este sentido se incorporó al grupo de investigación la Odontóloga Daniela Botero, quien

desarrollará su investigación “Evaluación del efecto de la obesidad materna sobre la morfología craneofacial en ratas en periodo neonatal”, enmarcada en la maestría de Ciencias Biomédicas.

Tabla No. 1. Cantidad y tipo de productos pactados en el *Acta de Trabajo y Compromiso* y productos finalmente presentados

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS				No. de PRODUCTOS PRESENTADOS			
Productos de nuevos conocimientos								
Artículo en revista ISI-SCOPUS:	Q1	Q2	Q3	Q4	Q1	Q2	Q3	Q4
Artículo completo publicado en revistas indexadas	A1	A2	B	C	A1	A2	B	C
			1			1	2	2
Libros de autor que publiquen resultados de investigación								
Capítulos en libros que publican resultados de investigación								
Productos o procesos tecnológicos patentados o registrados								
· Prototipos y patentes								
· Software								
Productos o procesos tecnológicos usualmente no patentables o protegidos por secreto industrial								

TIPO DE PRODUCTOS	No. de PRODUCTOS PACTADOS		No. de PRODUCTOS PRESENTADOS	
Normas basadas en resultados de investigación				
Formación de recursos humanos	No. de estudiantes vinculados	No. de tesis	No. De estudiantes Vinculados	No. De tesis
Estudiantes de pregrado				
Semillero de Investigación				
Estudiantes de maestría	Uno	Uno	Uno	Uno
Estudiantes de doctorado				
Joven investigador				
Productos de divulgación				
Publicaciones en revistas no indexadas				
Ponencias presentadas en eventos (congresos, seminarios, coloquios, foros)	No. de ponencias nacionales 2 (dos)	No. de ponencias internacionales s	No. de ponencias nacionales 5 (cinco)	No. de ponencias internacionales
Propuesta de investigación				
Propuestas presentadas en convocatorias externas para búsqueda de financiación.	Una			Una Convocatoria internacional SigmaXI

Tabla No. 2. Detalle de productos

Para cada uno de los productos obtenidos y relacionados en la tabla anterior, indique la información solicitada para cada uno, anexando copia de las respectivas constancias. Como anexo a este formato encontrará el instructivo para instructivo para la revisión de informes finales y productos

Tipo de producto:	Libro, Artículo, Software, Capítulo de libro, Memorias, Tesis, Prototipo Industrial, Diseño Industrial, Software, Patente
Nombre General:	Si el producto obtenido se encuentra en el marco de un documento o evento, indicar este nombre. Ejemplo: Revista Anales del Jardín Botánico de Madrid. (Año 2000). Vol: 1. Núm: 58. Págs: 186 - 188
Nombre Particular:	Escribir el nombre del producto generado. Ejemplo: Artículo Rorippa curvisiliqua (Cruciferae), nueva en Europa
Ciudad y fechas:	Ciudad y fecha de publicación o presentación del resultado.
Participantes:	Relacionar los autores del producto.
Sitio de información:	Mencionar el sitio en el cual quedará disponible el documento con los resultados del proyecto en extenso. Ejemplo: Biblioteca Central, Centro de Documentación, etc.
Formas organizativas:	Grupos, centros, institutos o laboratorio al cual se adscriben los autores del proyecto.

Formación de recursos humanos

Tipo de producto:	Trabajo de investigación (Soporte A y B) <i>In extenso</i> en CD
Nombre General:	Maestría en Ciencias Biomédicas

Nombre Particular:	“EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS MODULADORAS DE MATRIZ EXTRACELULAR EN EL DESARROLLO DEL PALADAR EN UN MODELO MURINO DE OBESIDAD INDUCIDA POR DIETA”.
Ciudad y fechas:	Cali, 2016
Participantes:	Estefanía Cuéllar Rivas
Sitio de información:	Biblioteca San Fernando http://biblioteca.univalle.edu.co/
Formas organizativas:	Grupo de investigación de tejidos blandos y mineralizados (TEBLAMI) Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Universidad del Valle.

Productos de nuevo conocimiento

Tipo de producto:	Artículo (Soporte C y D)
Nombre General:	UNIVERSITAS ODONTOLOGICA. Vol 33, No 71 (2014)
Nombre Particular:	Expresión de metaloproteinasas en el proceso de palatogénesis: revisión sistemática de la literatura
Ciudad y fechas:	Bogotá, 2014
Participantes:	Estefanía Cuéllar Rivas ¹ , Mario Alejandro Ortiz Salazar ² , Judy Villavicencio Flórez ³
Sitio de información:	http://revistas.javeriana.edu.co/index.php/revUnivOdontologica/article/view/14229
Formas organizativas:	^{1,2} Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Universidad del Valle. ³ Escuela de Odontología, Universidad del Valle

Tipo de producto:	Artículo (Soporte E y F)
Nombre General:	Revista Facultad de Odontología 2015; 27 (1) 154-176
Nombre Particular:	El papel de la enamelinina (MMP-20) en el desarrollo dentario. Revisión sistemática
Ciudad y fechas:	Antioquia 2015
Participantes:	Estefanía Cuellar, María Carolina Pustovrh
Sitio de información:	https://aprendeonlinea.udea.edu.co/revistas/index.php/odont/article/view/20637/20329
Formas organizativas:	Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Universidad del Valle

Productos divulgación

Tipo de producto:	Ponencia Nacional – Artículo corto (Soporte G y H)
Nombre General:	IX Congreso Colombiano de Morfología - Revista Médica de Risaralda. Vol 19, suppl 2. Noviembre 2013
Nombre Particular:	Estudio de la palatogénesis en un biomodelo animal de obesidad materna inducida por dieta de cafetería
Ciudad y fechas:	Pereira. Octubre 31, Noviembre 1 y 2 del 2013
Participantes:	Estefanía Cuellar, Liliana Salazar, María Carolina Pustovrh

Sitio de información:	http://revistas.utp.edu.co/index.php/revistamedica/article/view/9260/5780
Formas organizativas:	Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Universidad del Valle

Tipo de producto:	Ponencia institucional – Artículo corto (Soporte I y J)
Nombre General:	XV Simposio de Investigaciones en Salud, Universidad del Valle. Octubre 23-25 2013 - Revista Gastrohnap Año 2013 Volumen 15 Número 3: 168-169
Nombre Particular:	Comparación histológica del paladar <i>Mus musculus</i> en dos estadios
Ciudad y fechas:	Cali. 2013
Participantes:	Estefanía Cuellar, Liliana Salazar, María Carolina Pustovrh
Sitio de información:	http://revgastrohnap.univalle.edu.co/a13v15n3/a13v15n3art5.pdf
Formas organizativas:	Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Universidad del Valle

Tipo de producto:	Ponencia Nacional (Soporte K)
Nombre General:	XXV Encuentro Nacional de Investigación Odontológica (ACFO). Octubre 2, 3 y 4 de 2014, Santa Marta-Magdalena.
Nombre Particular:	Caracterización del desarrollo craneofacial en el estadio E16.5 en un modelo murino de obesidad.
Ciudad y fechas:	Santa Marta 2013

Participantes:	¹ Cuellar Rivas Estefanía, ¹ Pustovrh Ramos María C, ² Villavicencio Flórez Judy E, ¹ Ortiz Salazar Mario A, ¹ Salazar Monsalve Liliana
Sitio de información:	Memorias ACFO 2014 XXV Encuentro Nacional de Investigación Odontológica, Página 19. file:///Users/carlosfeliperuizmelo/Downloads/memorias_acfo_2014.pdf
Formas organizativas:	¹ Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Universidad del Valle. ² Escuela de Odontología, Universidad del Valle

Tipo de producto:	Ponencia institucional- Artículo corto (Soporte L y M)
Nombre General:	XVI Simposio de investigaciones en Salud Octubre 22 y 23 del 2014, Universidad del Valle- Revista Gastrohnp Año 2014 Volumen 16 3: 138-161 Página 142
Nombre Particular:	Descripción histológica del paladar de rata Wistar en estadio E16.5
Ciudad y fechas:	Cali 2014
Participantes:	Estefanía Cuellar, David Moreno, María Carolina Pustovrh
Sitio de información:	http://revgastrohnp.univalle.edu.co/a14v16n3/a14v16n3.html
Formas organizativas:	Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	Ponencia Institucional (Soporte N)
-------------------	------------------------------------

Nombre General:	IV Seminario de Estomatología Pediátrica y Ortopedia Maxilar, realizado el 20 y 21 de noviembre de 2015, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá-Colombia
Nombre Particular:	Expresión de metaloproteinasas en el proceso de la palatogénesis
Ciudad y fechas:	Bogotá 2015
Participantes:	Estefanía Cuellar
Sitio de información:	Universidad Nacional de Colombia
Formas organizativas:	Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Universidad del Valle.

Tipo de producto:	Propuesta de investigación convocatoria externa (Soporte O)
Nombre General:	Grants-in-Aid of Research Program SIGMA XI, 15 de octubre de 2013.
Nombre Particular:	Study of palatogenesis in a maternal obesity biomodel induced by cafeteria diet
Ciudad y fechas:	Estados Unidos, 2013
Participantes:	Estefanía Cuellar; María Carolina Pustovrh; Mario Alejandro Ortiz; Liliana Salazar
Sitio de información:	https://www.sigmaxi.org/programs/grants-in-aid
Formas organizativas:	Departamento de Morfología, Escuela de Ciencias Básicas, Universidad del Valle.



La presente versión del informe contiene las observaciones de los evaluadores:

Firma del investigador principal

VoBo. Vicedecano de Investigaciones

*Por favor presente su informe impreso y en formato digital en hoja tamaño carta, letra arial 11,
con espacios de 1 1/2*