

1.1 Título del proyecto: Nuevas tendencias en la investigación de la obesidad y el riesgo del desarrollo de diabetes tipo 2 en adultos jóvenes de la UAM Cuajimalpa: Rol emergente de la microbiota intestinal y la señalización celular mediada por los exosomas

1.2 Línea de investigación del Cuerpo Académico o Grupo de Investigación, o de Posgrado.

1. Fisiología Celular y Tisular
2. Fisicoquímica e Interacciones de Biomoléculas
3. Biosistemas en Medio Ambiente y Energía

1.3 Responsable y participantes del proyecto

Responsable

Dra. Elena Aréchaga Ocampo

Profesora Titular de Tiempo Completo
Departamento de Ciencias Naturales
División de Ciencias Naturales e Ingeniería
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Cuajimalpa

Participantes

UAM Unidad Cuajimalpa

Dr. Diego A. Esquivel Hernández

Profesor Titular de Tiempo Completo
Departamento de Procesos y Tecnología
División de Ciencias Naturales e Ingeniería
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Cuajimalpa

Dra. Izlia Jazheel Arroyo Maya

Profesora Titular de Tiempo Completo
Departamento de Procesos y Tecnología
División de Ciencias Naturales e Ingeniería
Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Cuajimalpa

M en IQ. Miguel Sergio Hernández Jiménez

Técnico Académico Titular E

Departamento de Procesos y Tecnología

División de Ciencias Naturales e Ingeniería

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Cuajimalpa

Dra. Teresa de Jesús García López

Profesora Curricular

Departamento de Procesos y Tecnología

División de Ciencias Naturales e Ingeniería

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Cuajimalpa

Dra. María de los Dolores Reyes Duarte

Profesora Titular de Tiempo Completo

Departamento de Procesos y Tecnología

División de Ciencias Naturales e Ingeniería

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Cuajimalpa

Dr. Isidro X. Pérez Añorve

Profesor Curricular

Departamento de Ciencias Naturales

División de Ciencias Naturales e Ingeniería

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Cuajimalpa

Lic. en Nutrición Priscilla Gándara Fernández

Servicio de Nutrición

Servicios Generales

Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Cuajimalpa

Instituciones de Educación Superior e Investigación Externas

Dra. Rubiceli Medina Aguilar

Profesora Titular de Tiempo Completo

Departamento de Nutrición

Universidad Autónoma de la Ciudad de México

Plantel San Lorenzo Tezonco

Dra. Georgina Hernández-Montes

Investigadora Titular

Red de Apoyo a la Investigación

Coordinación de la Investigación Científica-UNAM
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán

Dr. Carlos César Patiño Morales

Investigador Asociado

Laboratorio de Biología del Desarrollo y Teratogénesis Experimental

Hospital Infantil de México Federico Gómez

1.4 Orientación:

- Investigación básica (X)
- Investigación aplicada (X)
- Otros (), especificar: Investigación clínica

1.5 Fecha de inicio y duración

Enero 2024-Enero 2028

2. Propuesta

2.1 Resumen

El sobrepeso y la obesidad son los principales factores modificables de muerte prematura en humanos a nivel mundial, estas condiciones aumentan la probabilidad de que se desarrollen uno o varios elementos asociados al síndrome metabólico, como son: resistencia a la insulina y posteriormente su evolución a la *diabetes mellitus* tipo 2 (T2D). De forma relevante, se observa que no todas las personas con obesidad desarrollarán resistencia a la insulina a lo largo de su vida, por lo que la regulación epigenética y la comunicación con el microambiente pueden ser algunas de las causas subyacentes de diferentes resultados clínicos en individuos con obesidad. Adicionalmente, se sabe que los alimentos funcionales contienen ingredientes activos que pueden estar asociados con el incremento de actividad antioxidante, antiinflamatoria o de sensibilidad a la insulina, las cuales se consideran funciones integrales en la prevención y tratamiento de T2D y su consumo puede traer efectos benéficos a la población en riesgo. Por lo anterior, este proyecto propone un estudio multidisciplinario que se centrará en identificar la estructura y metabolismo de la microbiota intestinal y marcadores moleculares circulantes novedosos de pre-diabetes y diabetes en la población de adultos jóvenes universitarios que forman la comunidad estudiantil de la UAM Cuajimalpa. Este será un ensayo controlado que incluirá un programa de intervención nutricional para promover la adhesión de la población joven universitaria a una dieta sostenible con alimentos fermentados, y evaluar sus efectos en los resultados clínicos y en los cambios en los perfiles moleculares relacionados con T2D y obesidad.

2.2 Antecedentes

De acuerdo con la Federación Mundial de la Obesidad (<https://www.worldobesity.org/>), en el año 2022, México ocupó el quinto lugar en obesidad en el mundo y se estima que la cifra aumente a 35 millones de adultos para la siguiente década. El sobrepeso y la obesidad son los principales factores modificables de muerte prematura en humanos a nivel mundial, y aumentan la probabilidad de que se desarrolle el síndrome metabólico ¹. La obesidad es una enfermedad multifactorial caracterizada por acumulación excesiva de grasa corporal que conlleva el desarrollo de comorbilidades metabólicas como

hipertensión arterial, enfermedad cardiovascular, dislipidemias, resistencia a la insulina, T2D y otros padecimientos crónicos ². La T2D se caracteriza por la hiperglucemia resultante de defectos en la producción y secreción de insulina por células β -pancreáticas y/o el desarrollo de resistencia a la insulina en tejidos periféricos, incluyendo hígado, adiposo y músculo ³. Más de la mitad de las personas con diabetes, principalmente T2D, no se diagnostican tempranamente, y el diagnóstico se presenta hasta que aparecen complicaciones graves ⁴. Además, la incidencia de T2D ha aumentado en niños y adultos jóvenes debido a la obesidad, el estilo de vida sedentario y la nutrición inadecuada. Por lo tanto, es esencial identificar nuevos biomarcadores para la T2D en población con alto riesgo de desarrollarla como son los jóvenes adultos que padecen obesidad. La T2D se considera una enfermedad metabólica multifactorial, crónica y compleja, en la que los antecedentes familiares, edad, estilo de vida, dieta, genética y factores ambientales juegan un papel relevante en su fisiopatología. En pacientes obesos, una reducción en la señalización de insulina puede resultar en disfunciones endócrinas y metabólicas ^{5 6} que involucra la comunicación entre órganos. En este escenario complejo de mediadores de comunicación celular se destacan a las microvesículas extracelulares circulantes ⁷ y rol de la microbiota intestinal ^{8 9 10 11}. Los exosomas son un tipo de microvesículas de un tamaño de 50 a 200 nm que están compuestas por una bi-capa lipídica y contienen proteínas y RNAs (moléculas cargo) específicos de la célula productora. Los exosomas se producen dentro de las células y se liberan al espacio extracelular ¹² en donde juegan un papel importante en la comunicación intercelular autócrina, parácrina y endócrina en diversas patologías humanas incluyendo a la T2D ^{13 14 15 16}. En la obesidad, las moléculas cargo de exosomas derivados de adipocitos regulan vías de señalización relacionadas con la T2D en células pancreáticas y otras células relevantes en la patogenia de diabetes. Por otro lado, el microbioma intestinal humano codifica al menos 10 veces más genes que el genoma humano y la redundancia funcional entre algunos de estos genes permite que diferentes microbios creen comunidades individualizadas que llevarán a cabo las mismas funciones para mantener la homeostasis y una relación simbiótica con el huésped humano ¹⁷. Se han reportado diferencias en la composición de la microbiota intestinal en humanos que se relacionan con la T2D ¹¹. El hecho de que los productos del metabolismo microbiano desempeñen un papel integral en muchas vías metabólicas del hospedero

sugiere que los trastornos metabólicos complejos pueden beneficiarse de alteraciones específicas en la microbiota intestinal ¹⁸.

Debido a lo anterior existe un creciente interés en estudiar moléculas circulantes y la microbiota intestinal humana relacionada con obesidad y diabetes porque parecen estar muy influenciadas por intervenciones que mejoran los síntomas o la enfermedad, como los medicamentos, la dieta y el estilo de vida. En este sentido, el uso de los llamados alimentos funcionales han mostrado resultados prometedores para la prevención y el manejo de la T2D relacionada con la obesidad ¹⁹. Los alimentos funcionales son aquellos que se les ha añadido o eliminado algún componente, o modificado su biodisponibilidad favoreciendo que cumpla una función positiva en el cuerpo, así como brindando propiedades fisiológicas o psicológicas cuando se le añaden nutrientes o componentes que usualmente no se encuentran en dicho alimento ²⁰. Un ejemplo de alimentos funcionales son los alimentos fermentados en los que se pueden encontrar probióticos, vitaminas, polifenoles y ácidos orgánicos con efectos antioxidantes, antiinflamatorios y antibióticos¹⁹. Los alimentos fermentados tienen un potencial funcional que podría apoyar en tratamientos y prevención de T2D enriqueciendo la microbiota intestinal y aportando nutraceuticos *ad hoc*²¹.

Además, es importante destacar que dado que estas patologías (obesidad y T2D) están estrechamente relacionadas con la dieta y el estilo de vida, es fundamental llevar a cabo estudios en diversos grupos poblacionales con distintos patrones dietéticos y estilos de vida. Por todas estas razones, un análisis de este tipo será de gran utilidad para abordar un problema de salud pública en México para el cual, lamentablemente, no se dispone de información suficiente.

2.3 Objetivo general y objetivos particulares

Objetivo general

Evaluar el efecto de la intervención nutricional sostenible a través de la caracterización de parámetros moleculares circulantes y de la microbiota intestinal en jóvenes universitarios de la UAM Unidad Cuajimalpa propensos a obesidad y T2D.

Objetivos particulares

1. Generar y caracterizar la cohorte de la población de estudio.
2. Desarrollar un plan de nutrición para jóvenes universitarios.
3. Incorporar a la población de estudio en una intervención nutricional sostenible que incluya un alimento funcional.
4. Determinar y caracterizar la línea base de los biomarcadores séricos de diabetes antes y después de la intervención nutricional.
5. Analizar los posibles efectos de la incorporación de un alimento funcional en la dieta.
6. Caracterizar los exosomas circulantes y evaluar los miRNAs cargo relacionados con el riesgo de desarrollar T2D en la población de estudio antes y después de la intervención nutricional.
7. Caracterizar la estructura y composición de la microbiota intestinal en la población de estudio antes y después de la intervención nutricional mediante el uso de herramientas de la metagenómica.
8. Evaluar los ácidos grasos de cadena corta en suero y en heces fecales y metabolitos derivados del alimento funcional.

2.4 Descripción del proyecto

Hipótesis

Los adultos jóvenes obesos y no obesos que presentan elevados índices de glucosa, HbA1c glicada y grasa corporal producirán un perfil de miRNAs exosomales en suero y de microbiota intestinal asociado con la T2D. La composición de la microbiota intestinal y los exosomas circulantes se verá modulada por el consumo de alimentos funcionales y esto correlacionará con la mejoría del estado nutricional de la población analizada.

Este proyecto tiene como objetivo identificar marcadores moleculares circulantes y de la microbiota intestinal en la población de adultos jóvenes universitarios con obesidad y sin obesidad clínica que tengan riesgo de desarrollar T2D. Este estudio será un ensayo controlado aleatorio de cuatro etapas que incluirá un programa de intervención nutricional para promover la adhesión de la población joven universitaria a una dieta sostenible, y evaluar sus efectos en los resultados clínicos y en los cambios en el perfil molecular relacionados con T2D y obesidad.

Diseño del estudio

Etapas 1

El proyecto se someterá al Comité de Bioética de la División de Ciencias Naturales e Ingeniería para su aprobación, en caso de que este comité no esté en funciones, se someterá al Comité de Ética en Investigación de La División de Ciencias Biológicas y de la Salud de La Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco. Se reclutarán 100 adultos jóvenes (18-35 años) que pertenezcan a la comunidad universitaria de la UAM Unidad Cuajimalpa y que tengan su primera visita al Servicio de Nutrición de la UAM Unidad Cuajimalpa. Las personas participantes deberán conocer el estudio y firmar el consentimiento informado. La población será dividida (proporción 1:1) en un grupo control (sin obesidad clínica; n = 50) y un grupo experimental (con obesidad; n = 50). Se evaluarán los marcadores antropométricos y bioquímicos de obesidad y diabetes. Posteriormente, la población se dividirá en 4 grupos que consistirán en el grupo control (sin obesidad clínica y marcadores de diabetes negativos; n 25); un grupo experimental 1 (sin obesidad clínica y marcadores de diabetes positivos; n 25), un grupo experimental 2 (con obesidad clínica y marcadores de diabetes negativos; n 25), un grupo experimental 3 (con obesidad clínica y marcadores de diabetes positivos; n 25). Los datos de los grupos serán relacionados con la calidad de la dieta, el estado nutricional, la edad, actividad física, estado de estrés e ingesta de agua.

Etapas 2

De todas las personas participantes se tomarán muestras de 5 mL de sangre venosa y se obtendrá el suero. Se aislarán y caracterizarán los exosomas circulantes en suero y un grupo de miRNAs cargo relacionados con DMT2. Por otro lado, se obtendrán muestras fecales para determinar la composición de la microbiota intestinal. Los exosomas serán

caracterizados por tamaño de partícula, potencial Z y la interacción de los exosomas con membranas modelo de lípidos. Los miRNAs exosomales se identificarán por RT-qPCR. La función biológica de los miRNAs y sus genes blanco serán evaluados por enriquecimiento funcional por ontología de genes (GO) utilizando las bases de datos *Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes* (KEGG), *Reactome* y *WikiPathways* a través de la aplicación *STRING enrichment* en *Cytoscape* versión 3.9.1, *miR-TarBase* (<http://mirtarbase.mbc.nctu.edu.tw>) *miRDB* (<http://mirdb.org>), *TargetScan Human 7.2* (https://www.targetscan.org/vert_80/) y *miRmap* (<https://mirmap.ezlab.org>). Los análisis funcionales se harán *in vitro* utilizando cultivos celulares y ensayos de *knockdown* o expresión exógena de los miRNAs según sea el caso. La microbiota intestinal será analizada por metagenómica *Shotgun*. La estructura del metagenoma, su diversidad bacteriana y las redes ecológicas relacionadas con las características de la población estudiada serán evaluadas por herramientas bioinformáticas como *phyloseq*, *MetaMis* y *SparCC*. En todos los casos los análisis estadísticos se harán por lenguaje de programación R versión 4.2.2 (*R Foundation for Statistical Computing*; <http://www.R-project.org/>). La correlación entre dos variables continuas se medirá mediante el coeficiente de correlación de Pearson. Para las comparaciones entre dos grupos, se realizará la prueba *t de Student* o la prueba de Mann-Whitney-Wilcoxon. Los datos se presentarán como la media \pm 1DE y un valor de $P < 0.05$ se considerará estadísticamente significativo.

Etapas 3

Después de la toma de muestras de sangre y material fecal en estado basal de los participantes, se implementará la intervención nutricional durante 12 semanas para el grupo control y los 3 grupos experimentales. En esta etapa se iniciará la investigación de alimentos funcionales y su relevancia en el estado nutricional de la población. De los grupos obtenidos de la etapa 1, se harán subgrupos (12-15 personas) en los que se tendrá una población que adicione un alimento funcional (kombucha) a su dieta establecida (grupo experimental) y otra población que no consuma el alimento fermentado (grupo control). A los grupos experimentales se les proporcionará la kombucha en una dosis de 120 mL o 4 oz 3 veces a la semana. La kombucha será preparada con infusión de té negro previamente filtrada en el que se añadirá el SCOBY (colonia simbiótica de bacterias y

levaduras) durante 7 días para la fermentación. Después de la intervención nutricional se medirán los marcadores de diabetes y metabólicos. Los datos de los grupos serán relacionados con la calidad de la dieta, el estado nutricional, la edad, actividad física, estado de estrés, ingesta de agua. Los resultados incluirán la salud, la nutrición, el comportamiento y el conocimiento nutricional sostenible. Se evaluará el rol de los alimentos funcionales sobre los índices de marcadores estándares de diabetes (glucosa en ayuno, prueba de tolerancia a la glucosa y la HbA1c).

Etapas 4

Se evaluarán los cambios en los marcadores exosomales en suero y la composición y estructura de la microbiota intestinal después de la intervención nutricional en los individuos del grupo control y los grupos de estudio, incluyendo los grupos que consumieron el alimento fermentado. Los efectos de la intervención nutricional se evaluarán utilizando modelos de efectos mixtos sobre la ingesta y la calidad de la dieta, el estado nutricional, la actividad física y los marcadores estándares de diabetes, la composición de los exosomas y la composición de la microbiota intestinal obtenidos en la etapa 2. Todos los cambios benéficos al estado de salud de los individuos participantes serán relacionados con la composición exosomal circulante y la composición y estructura de la microbiota intestinal. Se esperan mejoras en los resultados de salud, una disminución de los marcadores séricos asociados con diabetes, y cambios en la microbiota intestinal.

Población beneficiada y/o atendida.

Estudiantes jóvenes adultos universitarios de la UAM Unidad Cuajimalpa

2.5 Formación de recursos humanos.

Estudiantes de Proyecto Terminal y Servicio Social de las Licenciaturas en Biología Molecular e Ingeniería Biológica.

Estudiantes de Maestría y Doctorado del Posgrado en Ciencias Naturales e Ingeniería y del Doctorado en Ciencias Biológicas y de la Salud.

2.6 Productos esperados

- a) Reportes de Proyectos Terminales, Servicio Social y Tesis de Maestría y Doctorado
- b) Artículos de investigación original relacionados con microbiota intestinal, exosomas circulantes, nutraceuticos, intervención nutricional entre otros de importancia en obesidad y diabetes.
- c) Artículos de revisión
- d) Congresos y resúmenes *in extenso*. Difusión de los resultados en foros especializados nacionales e internacionales
- e) Divulgación de los resultados relacionados con microbiota intestinal, exosomas circulantes, nutraceuticos, intervención nutricional entre otros de importancia en la obesidad y diabetes. Se buscará presentar los resultados a las personas que forman la comunidad UAM Unidad Cuajimalpa y en zonas cercanas a la Unidad, sobre todo en poblaciones de adolescentes como son los y las estudiantes del nivel medio superior.

2.7 Impacto esperado del proyecto (problemática nacional abordada)

Problemática Nacional Abordada: Salud y bienestar: Atención de enfermedades no transmisibles (obesidad y diabetes)

De acuerdo con la *World Obesity Federation*, en el año 2019, 13% de los adultos en el mundo tenía obesidad, 39% tenía sobrepeso y cinco millones de muertes estuvieron asociadas con la obesidad. En México, de acuerdo con la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, la tercera parte de los niños y niñas de 5 a 11 años de edad padecían de sobrepeso u obesidad, así como el 35% de las y los adolescentes mexicanos. Sin embargo, el problema es aún mayor en personas mayores de 20 años: el 73% de las mujeres y 69% de los hombres presentaban alguno de estos padecimientos. Para el año 2016, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad pasó de 71.2% en 2012 a 72.5% en los adultos de 20 años; aunque el aumento de 1.3 puntos porcentuales no fue estadísticamente significativo la prevalencia de obesidad en la población adulta se mantuvo estable, sin cambios favorables. Las prevalencias tanto de sobrepeso como de obesidad y de obesidad mórbida fueron más altas en el sexo femenino. Aunque las prevalencias combinadas de sobrepeso y obesidad no son muy diferentes en zonas urbanas (72.9%) y en rurales (71.6%), la prevalencia de sobrepeso fue 4.5 puntos porcentuales más alta en las zonas rurales, mientras que la prevalencia de obesidad fue

5.8 puntos porcentuales más alta en las zonas urbanas. La identificación de marcadores moleculares y la estructura de la microbiota intestinal en población joven con riesgo de desarrollar *Diabetes mellitus* tipo 2 en nuestra comunidad universitaria permitirá implementar medidas de prevención tempranas.

Adicionalmente se abrirán nuevas líneas de investigación en ciencia básica para profundizar sobre la relevancia de la obesidad sobre la T2D. A nivel molecular se iniciarán investigaciones de señalización celular tanto de las células humanas que están involucradas en el desarrollo de la obesidad y la T2D, como de las comunidades microbianas involucradas en estas patologías.

En paralelo se determinará el beneficio del consumo de alimentos fermentados sobre el control de la obesidad y T2D. Este proyecto permitirá caracterizar la composición microbiológica de alimentos fermentados y se estudiarán alternativas en su composición. El análisis de los beneficios de la intervención nutricional basada en alimentación sostenible en términos de marcadores moleculares, bioquímicos, de la microbiota intestinal permitirá capturar la complejidad del modelo de estudio en diferentes niveles. De esta manera podremos asociar el rol del consumo de alimentos fermentados con los efectos a nivel de la composición y estructura de la microbiota intestinal y con los marcadores moleculares asociados con la obesidad y la D2T en jóvenes mexicanos universitarios.

2.8 Recursos necesarios para el proyecto:

- Financiamiento e infraestructura física y humana actual en el proyecto.

En la UAM Unidad Cuajimalpa contamos con el Servicio de Nutrición a cargo de la Lic. en Nutrición Priscilla Gándara Fernández quien será la responsable de implementar la intervención nutricional, evaluar el estado nutricional de las personas participantes y determinar el efecto de la intervención nutricional a través de los parámetros bioquímicos y antropométricos. En esta parte del estudio tendremos la asesoría de la Dra. Rubiceli Medina Aguilar de la UACM San Lorenzo Tezonco, quien trabaja con temas relacionados con genómica de la nutrición.

Se invitarán a estudiantes de la LBM y LIB para que puedan realizar su Servicio Social o Proyecto Terminal en el Servicio de Nutrición.

En el Laboratorios de Biología Celular se llevará a cabo la investigación sobre la evaluación de los marcadores moleculares circulantes. El laboratorio cuenta con todo el equipo necesario para biología molecular como citómetro de flujo, microscopio de epifluorescencia, equipo de PCR en tiempo real, laboratorio de cultivo celular (3 campanas, 2 incubadoras, 2 microscopios invertidos, centrífugas refrigeradas y clínicas), criostato, nanodrop, cámaras de electroforesis para proteínas y ácidos nucleicos, lector de placas de 96 pozos, sonicadores, tanque de nitrógeno líquido, ultracongelador, ultracentrífugas. Esta parte del Proyecto estará a cargo de la Dra. Elena Aréchaga y el Dr. Isidro X. Pérez Añorve del DCN y en colaboración con el Dr. Carlos C. Patiño Morales.

El estudio de la microbiota intestinal se llevará a cabo en los Laboratorios de Biotecnología y de Biología Celular, y estará a cargo del Dr. Diego A. Esquivel y la Dra. María de los Dolores Reyes Duarte y en colaboración con la Dra. Georgina Hernández.

Se invitarán a estudiantes para que realicen el Servicio Social, Proyecto Terminal o Tesis de Posgrado en esta parte del proyecto.

En el Laboratorio de Superficies del DPT y en el Laboratorio de Química, Farmacia Molecular y de Materiales del DCN se realizará la caracterización de los exosomas circulantes (potencial Z, tamaño de partícula y la interacción con membranas modelo de lípidos). Se invitarán a estudiantes para que realicen el Servicio Social, Proyecto Terminal o Tesis de Posgrado en esta parte del proyecto. Esta parte del proyecto estará a cargo de la Dra. Izlia Jazheel Arroyo Maya

En los Laboratorios de Bioprocesos, de Biotecnología y en el Laboratorio Experimental de Docencia de la DCNI, se llevará a cabo la elaboración del alimento funcional fermentado (Kombucha) y su caracterización fisicoquímica y microbiológica. Lo cual se realizará de acuerdo con los protocolos desarrollados en el curso de Temas selectos en Ingeniería Biológica de Fermentaciones tradicionales y en Proyectos terminales previos. En los laboratorios mencionados se cuenta con el instrumental y equipos necesarios para llevar a cabo el proceso de preparación y caracterización fisicoquímica y microbiológica del alimento (refractómetro, buretas automáticas, equipo para ambientes estériles, incubadoras, espectrofotómetros, potenciómetros, centrifugas, entre otros). Esta parte del

proceso estará a cargo del la Dra. María de los Dolores Reyes Duarte, del Maestro Miguel Sergio Hernández Jiménez y de la Dra. Teresa de Jesús García Pérez.

Se invitarán a estudiantes para que realicen el Servicio Social, Proyecto Terminal o Tesis de Posgrado en esta parte del proyecto.

- Presupuesto calendarizado.

El proyecto será inicialmente financiado a través del presupuesto departamental de los profesores adscritos a la UAM Unidad Cuajimalpa.

- Fuentes de financiamiento externas.

Se buscará financiamiento a partir de las convocatorias de CONAHCYT, Secretaría de Salud, SECTEI, entre otras relacionadas con los temas de estudio.

3. Cronograma de las actividades en periodos trimestrales y productos esperados.

Actividades	Año 1			Año 2			Año 3			Año 4		
	I	II	III	I	II	III	I	II	III	I	II	III
1. Generar y caracterizar la cohorte de la población de estudio. Productos: Proyectos Terminales Servicio Social												
2.Desarrollar un plan de nutrición para jóvenes universitarios. Productos: Proyectos Terminales Servicio Social												
3. Incorporar a la población de estudio en una intervención nutricional sostenible que incluya un alimento funcional. Productos: Tesis de Maestría Proyectos Terminales Servicio Social												
4. Determinar y caracterizar la línea base de los biomarcadores séricos de diabetes antes y después de la intervención nutricional. Productos: Proyectos Terminales												

3. Identificar miRNAs que pueden contribuir con el desarrollo de la T2D relacionada con la obesidad a través de la comunicación órgano-órgano.
4. Caracterizar la microbiota intestinal entre el mismo grupo de pacientes para generar nueva información sobre la patogénesis de la T2D relacionada con la obesidad.
5. Relacionar los niveles de expresión de los miRNAs exosomales y la composición de la microbiota intestinal con los parámetros bioquímicos y antropométricos de la población de estudio para identificar marcadores asociados con el riesgo de desarrollar T2D asociada con obesidad.
6. Evaluar el efecto benéfico de alimentos funcionales sobre los parámetros bioquímicos, antropométricos, moleculares circulantes y de la microbiota intestinal de la población analizada.
7. Identificar componentes de la microbiota intestinal y de los exosomas circulantes que sean blanco de alimentos funcionales. Las moléculas relacionadas con la intervención nutricional serán indicadores de un buen estado nutricional.
8. Establecer colaboración interdivisional en la DCNI que se verá reflejado en los productos esperados:
 - a) Formación de estudiantes de Licenciatura y Posgrado
 - b) Artículos originales
 - c) Artículos de revisión
 - d) Difusión y divulgación de los resultados del proyecto

Referencias

1. World Health Organization. Obesity and overweight.
2. Hanson, P., Weickert, M. O. & Barber, T. M. Obesity: novel and unusual predisposing factors. *Ther Adv Endocrinol Metab* **11**, 204201882092201 (2020).
3. Galicia-Garcia, U. *et al.* Pathophysiology of Type 2 Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci* **21**, 6275 (2020).
4. Hillier, T. A. & Pedula, K. L. Complications in Young Adults With Early-Onset Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* **26**, 2999–3005 (2003).
5. Dali-Youcef, N., Mecili, M., Ricci, R. & Andrès, E. Metabolic inflammation: Connecting obesity and insulin resistance. *Ann Med* **45**, 242–253 (2013).
6. Scarpellini, E. & Tack, J. Obesity and Metabolic Syndrome: An Inflammatory Condition. *Digestive Diseases* **30**, 148–153 (2012).
7. Czech, M. P. Mechanisms of insulin resistance related to white, beige, and brown adipocytes. *Mol Metab* **34**, 27–42 (2020).

8. McCarthy, M. I. Genomics, Type 2 Diabetes, and Obesity. *New England Journal of Medicine* **363**, 2339–2350 (2010).
9. Rosen, E. D. *et al.* Epigenetics and Epigenomics: Implications for Diabetes and Obesity. *Diabetes* **67**, 1923–1931 (2018).
10. Wang, N., Zhu, F., Chen, L. & Chen, K. Proteomics, metabolomics and metagenomics for type 2 diabetes and its complications. *Life Sci* **212**, 194–202 (2018).
11. Larsen, N. *et al.* Gut Microbiota in Human Adults with Type 2 Diabetes Differs from Non-Diabetic Adults. *PLoS One* **5**, e9085 (2010).
12. Février, B. & Raposo, G. Exosomes: endosomal-derived vesicles shipping extracellular messages. *Curr Opin Cell Biol* **16**, 415–421 (2004).
13. Chang, W. & Wang, J. Exosomes and Their Noncoding RNA Cargo Are Emerging as New Modulators for Diabetes Mellitus. *Cells* **8**, 853 (2019).
14. Ferrante, S. C. *et al.* Adipocyte-derived exosomal miRNAs: a novel mechanism for obesity-related disease. *Pediatr Res* **77**, 447–454 (2015).
15. Ying, W. *et al.* Adipose Tissue Macrophage-Derived Exosomal miRNAs Can Modulate in Vivo and in Vitro Insulin Sensitivity. *Cell* **171**, 372–384.e12 (2017).
16. Castaño, C., Kalko, S., Novials, A. & Párrizas, M. Obesity-associated exosomal miRNAs modulate glucose and lipid metabolism in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* **115**, 12158–12163 (2018).
17. Ley, R. E., Peterson, D. A. & Gordon, J. I. Ecological and Evolutionary Forces Shaping Microbial Diversity in the Human Intestine. *Cell* **124**, 837–848 (2006).
18. Bai, X. *et al.* Engineering the gut microbiome. *Nature Reviews Bioengineering* **1**, 665–679 (2023).
19. Xu, S., Wang, Y., Wang, J. & Geng, W. Kombucha Reduces Hyperglycemia in Type 2 Diabetes of Mice by Regulating Gut Microbiota and Its Metabolites. *Foods* **11**, 754 (2022).
20. Alkhatib, A. *et al.* Functional Foods and Lifestyle Approaches for Diabetes Prevention and Management. *Nutrients* **9**, 1310 (2017).
21. Hamasaki, H. Functional Foods for Type 2 Diabetes. *AIMS Med Sci* **3**, 278–297 (2016).