

En el marco del proyecto **“Estabilidad genómica: interacción entre mecanismos de control del ciclo celular, reparación y protección del ADN en *Saccharomyces cerevisiae*”** se plantea continuar con el estudio los efectos producidos por radiaciones, peróxido de hidrógeno y compuestos de Pt (carbo -Pt y cis- Pt) a nivel celular y molecular. Análisis de la protección por derivados de productos naturales (ácidos clorogénico, cafeicos, galatos, quercetina y resveratrol). Determinación de DSB y estimación de probabilidades de supervivencia y mutación. Análisis de la cinética de proliferación. Medidas en cepas de tipo salvaje y sus mutantes isogénicas afectadas en el control del ciclo celular, en la reparación recombinacional y escisional del ADN, en la topoisomerasa 2.

En particular en este nuevo período se intentará demostrar que tanto ciertos productos naturales como sus derivados bioactivos en diferentes combinaciones son capaces de contribuir a la radioprotección a tres niveles celular y molecular y modelo animal. Se analizarán los efectos de las radiaciones ionizantes y UV y su modulación por productos naturales y sus componentes a nivel del genoma de células eucariotas, probabilidades de supervivencia y mutagénesis y la actividad PON 1 en HDL in vitro y en animales de experimentación

Para el cumplimiento de los objetivos planteados se determinarán curvas de supervivencia en poblaciones celulares de *Saccharomyces cerevisiae* expuestas a RI y UV en ausencia y presencia de agentes bioactivos y sus combinaciones, se estudiará la probabilidad de mutagénesis así como la probabilidad de producción de dobles roturas en el ADN (DSBs). Se intentará establecer la posible vía de activación o inducción de los sistemas de reparación de lesiones en el ADN y control del ciclo celular por alguno de estos componentes.

Para el estudio de la protección de la actividad PON 1 se procederá a la irradiación “in vitro” con RI y UV de muestras de HDL y suero. Se estudiará inhibición de la actividad paraoxonasa en función de la dosis y la fluencia, así como su reversión por parte de los agentes bioactivos a bajas dosis. Se estudiarán las capacidades antioxidantes y alteraciones funcionales de la HDL. Los resultados obtenidos serán extrapolados a un modelo de experimentación animal.

Se plantea culminar proyecto de Doctorado presentado al PROINBIO **“Análisis de la capacidad radioprotectora de la infusión de *Ilex paraguariensis* y sus derivados bioactivos: estudio funcional a nivel genómico, celular y de la paraoxonasa en HDL”** Dirigido por los Profs. Elia Nunes y Alejandro Gugliucci.

Coordinación del 2º Simposio Internacional sobre yerba mate y Salud. Montevideo 2011

Continuar con la docencia de pregrado y postgrado, así como la formación de recursos humanos.

Proposición de modelos y de posibles aplicaciones.

Plan de Actividades

- a) Factibilidad del desarrollo del plan de Actividades propuesto para el próximo período:

Para la realización de este plan de actividades se cuenta con financiación de un Proyecto CSIC “Propiedades de la yerba mate y sus componentes aislados: aplicación en la innovación y generación de nuevas variedades para el consumo”. y apoyo en el marco de un proyecto “Protección del ADN en *Saccharomyces cerevisiae* por la infusión de *Ilex*” por parte de la empresa Canarias S.A.

Nuestro laboratorio cuenta con antecedentes en el trabajo con el modelo de *Saccharomyces cerevisiae*, contando con una importante base de cepas mutantes en diferentes vías (Reparación, control del ciclo y metabólicas)

Recientemente hemos establecido una colaboración con el Dpt. De Bioquímica de la Univ. de Touro California (Prof. Alejandro Gugliucci) de la cual se instrumentaron técnicas en nuestro laboratorio para el estudio de la actividad de la paraoxonasa, una enzima con capacidad protectora a nivel de la HDL.

b) Relevancia de la investigación y de las actividades a realizar

En Uruguay se sabe que el 85% de la población consume mate. Estudios muestran que la infusión de yerba mate y algunos de sus derivados bioactivos, es una de las bebidas de uso popular con mayor contenido en polifenoles, vitaminas y minerales. Actualmente se ha incrementado en número de investigaciones, pero el conocimiento sobre las posibles acciones de la infusión y/o sus derivados aislados es insuficiente.

Las radiaciones han tenido múltiples usos a lo largo de la historia (bélicas, industriales, médicas). Dentro de ellas radiaciones destacamos las electromagnéticas (REM) utilizadas frecuentemente en medicina con fines diagnósticos y terapéuticos (ej.: rayos X, gamma y UV). Existen pautas claras para el manejo de estas REM y la radioprotección establecidas por la Organización Mundial de la Salud a través de sus comisiones (ICRP e ICNIRP), Es sabido que entre los efectos biológicos de las radiaciones ionizantes (RI) y UV se evidencian, en función de la dosis absorbida o de la fluencia, la muerte celular, la mutagénesis, y la cacinogénesis. Más recientemente hay autores que establecen un vínculo entre las RI y ciertas cardiopatías en grupos de trabajadores expuestos. Por otra parte se plantea que la paraoxonasa 1 (PON 1) juega un rol importante en la protección de las lipoproteínas de baja densidad (HDL) frente a agentes oxidantes y por consiguiente se le adjudica un rol muy importante en la prevención de la arterioesclerosis. Otros trabajos publicados muestran una disminución de la actividad de la PON 1 del 25 -35 % en trabajadores de las radiaciones expuestos por más de 5 años. También hay registros de la capacidad de la radiación UVB de oxidar la HDL. Recientemente hay estudios que indican un efecto protector del genoma por la infusión de *Ilex paraguariensis* así como de algunos de sus componentes aislados frente a agentes oxidantes como el H_2O_2 y los rayos γ . También se ha indicado la capacidad protectora de estos productos naturales sobre la actividad PON 1 frente a agentes pro - oxidantes como el HOCL.

En la Facultad de Medicina hemos establecido la cooperación de diferentes departamentos (Prof. Eduardo Migliaro, Profs. Adj. Atilio Falconi y Pablo Torterolo (Lab. De fisiología cardiovascular y Laboratorio de fisiología del sueño) y dentro de la UDELAR existe colaboración con grupos de la Facultad de Química Departamento de Farmacognosia y sección enología de Facultad de Química, Profesores Eduardo Dellacasa, Horacio Heinsen y Prof. Agdo. Francisco Carrau). También se ha comenzado la colaboración con el Departamento de Imagenología del Hospital de Clínicas Prof. Nelson Di Trapanni y Prof. Adj Lilita Servente). En el exterior contamos con la colaboración del Prof. Alejandro Gugliucci Dpt. De Bioquímica Univ. Touro California USA.

Se espera encontrar una combinación de los productos bioactivos derivados de los productos naturales con capacidad protectora tanto del daño oxidativo secundario a la absorción de las radiaciones a nivel celular y molecular como en estudios "in vivo" que nos permitan contribuir a la radioprotección en los sistemas estudiados. Se proyecta la transferencia al sector productivo de posibles nuevas combinaciones saludables de este producto de alto consumo en la región Y una contribución a la medicina preventiva, radioecología y a la protección ambiental.