

## ÍNDICE

---

<b>Lista de abreviaturas</b>	<b>i-ii-iii</b>
<b>Resumen</b>	<b>1-2</b>
<b>Abstract</b>	<b>3-4</b>
<b>Introducción</b>	<b>5-20</b>
<i>Síndrome de Sjögren: generalidades de la patología</i>	5-6
<i>Estrés de retículoendoplásmico y respuesta a proteínas mal plegadas: Evidencias de su relación con SS</i>	6-10
<i>Epigenética</i>	11
<i>Generalidades de la metilación del DNA</i>	11-14
<i>Regulación epigenética en enfermedades autoinmunes e inflamación</i>	15-18
<i>Epigenética y UPR: Antecedentes de su asociación</i>	18-20
<b>Hipótesis</b>	<b>21</b>
<b>Objetivo general</b>	<b>21</b>
<b>Objetivos específicos</b>	<b>21</b>
<b>Materiales y Métodos</b>	<b>22-32</b>
<i>Pacientes con SS primario e individuos controles</i>	22-24
<i>Obtención de GSL</i>	24
<i>Cultivo de células HSG en tres dimensiones (3D)</i>	24
<i>Estimulación con citoquinas proinflamatorias</i>	25
<i>Extracción de DNA genómico</i>	25
<i>Identificación de islas CpG y diseño de partidores</i>	26
<i>Modificación con bisulfito</i>	27
<i>PCR en tiempo real para evaluación de la metilación del DNA de los promotores</i>	27-28
<i>Análisis de dosociación de alta resolución sensible a metilación</i>	28-29
<i>Extracción de RNA total</i>	29
<i>Electroforesis de RNA en geles de agarosa-formaldehído</i>	29-30
<i>Síntesis de cDNA</i>	30

<i>Partidores</i> -----	30-31
<i>PCR en Tiempo Real para evaluación de los niveles de transcritos</i> -----	31-32
<i>Análisis de correlación</i> -----	32
<i>Análisis estadístico</i> -----	32
<b>Resultados</b> -----	<b>33-50</b>
<b>Objetivo general. Analizar el estado de metilación de los promotores de ATF4, ATF6<math>\alpha</math> y CALR en glándulas salivales labiales de pacientes con síndrome de Sjögren y en acinos 3D estimulados con citoquinas pro-inflamatorias.</b> -----	
<i>Objetivo específico 1. Correlacionar los niveles de metilación del DNA de los promotores de ATF4, ATF6<math>\alpha</math> y CALR con sus niveles de transcritos</i> -----	33-41
<i>Objetivo específico 2. Correlacionar los niveles de metilación del DNA de los promotores de ATF4, ATF6<math>\alpha</math> y CALR con las características clínicas de pacientes SS</i> -----	42-44
<i>Objetivo específico 3. Determinar el efecto de citoquinas pro-inflamatorias en el estado de metilación del DNA de los promotores de ATF4, ATF6<math>\alpha</math> y CALR y correlacionarlos con sus niveles de transcrito</i> -----	44-48
<i>Determinar los niveles de transcrito relativos de metilasas y desmetilasas en acinos 3D tratados con citoquinas</i> -----	48-50
<b>Discusión</b> -----	<b>51-63</b>
<b>Resumen de resultados y conclusiones</b> -----	<b>64-65</b>
<b>Bibliografía</b> -----	<b>66-71</b>
<b>Anexo 1: Tabla de correlación de Spearman</b> -----	<b>72</b>
<b>Anexo 2: Estrategias utilizadas en la detección de 5mC o 5hmC</b> -----	<b>73</b>
<b>Anexo 3: Acta de aprobación del consentimiento informado</b> -----	<b>74-80</b>