

## ÍNDICE DE CONTENIDO

1. RESUMEN.....	1
2. INTRODUCCIÓN.....	2
3. OBJETIVOS .....	4
3.1 Objetivo general .....	4
3.2 Objetivos específicos .....	4
4. REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA .....	5
4.1 FISIOPATOLOGÍA DE LA DIABETES MELLITUS TIPO 2 .....	7
4.2 LA INSULINA EN LA DT 2 .....	9
4.3 CÉLULA BETA Y SU FUNCIÓN .....	10
4.4 MECANISMOS DE DISFUNCIÓN CELULAR BETA .....	12
4.4.1. Factores genéticos y epigenéticos .....	12
4.4.2. Estrés de Retículo Endoplásmico (RE) .....	13
4.4.3. Toxicidad a los nutrientes .....	15
a) Glucotoxicidad y Lipotoxicidad .....	15
b) Ácidos grasos libres e inflamación .....	16
4.4.4. Estrés oxidativo .....	17
4.5 VÍA DE LAS MAPK .....	20
4.5.1. Vía MAPK p38 .....	21
4.5.2. Vía MAPK JNK .....	22
4.5.3. Vías MAPK ERK 1/2 .....	22
5. MATERIALES Y MÉTODOS .....	24
5.1. MATERIALES .....	24
5.2. MÉTODOS .....	24
5.2.1. Células MIN6.....	24
5.2.2. Cultivo celular .....	25
5.2.3. Control y solución vehículo.....	25

5.2.4. Soluciones de ácidos grasos .....	26
5.2.5. Soluciones inhibidoras .....	26
a) Inhibidor JNK.....	26
b) Inhibidor p38 .....	27
5.2.6. Ensayo de viabilidad celular .....	28
5.2.7. Ensayo de viabilidad celular con inhibidores MAPK .....	28
5.2.8. Análisis estadístico .....	28
6. RESULTADOS .....	29
6.1. ENSAYO DE VIABILIDAD CELULAR .....	29
6.1.1. Los ácidos grasos libres inducen disminución de la viabilidad celular .....	29
6.1.2. Ensayo de viabilidad celular en células MIN6 frente a inhibidores de MAPK .....	30
6.1.3. Ensayo de viabilidad celular en células MIN6 frente a inhibidores de MAPK en presencia de AGL.....	31
7. DISCUSIÓN .....	34
8. CONCLUSIÓN .....	36
9. BIBLIOGRAFÍA .....	37

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Fisiopatología de la diabetes.....	6
Figura 2. Interacción entre obesidad y DT2.....	8
Figura 3. Proceso de secreción de insulina.....	11
Figura 4. Estrés de Reticulo Endopásmico (RE).....	14
Figura 5. Estrés oxidativo y disfunción de la célula beta.....	18
Figura 6. Vía de las MAPK.....	21
Figura 7. Viabilidad celular en células MIN6.....	30
Figura 8. Efecto de los inhibidores MAPK sobre las células MIN6.....	31
Figura 9. Efecto de los inhibidores MAPK sobre células MIN6 expuestas a AGL.....	32

## INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Protocolo de trabajo con inhibidor SP600125 .....	27
Tabla 2. Protocolo de trabajo con inhibidor SB203580 .....	27
Tabla 4. Efecto de los inhibidores de MAPK en la viabilidad frente a AGL.....	33