

Reprogramación Epigenética Pancreática In-Vivo mediante ARN de Interferencia Específico (i-SPIRE)

CÉLULAS β DISFUNCIONALES
Estado Senescente

CÉLULAS β REJUVENECIDAS
Estado Funcional

- Glucotoxicidad (↑ Glucosa)
- Lipotoxicidad (↑ AG Libres)
- Estrés Oxidativo (ROS ↑)
- Inflamación (IL-1β, TNF-α ↑)
- Senescencia (p16^{INK4a}, p21 ↑)

- Células α (Glucagón)
- Células β Disfuncionales
- Células β Rejuvenecidas
- Células δ (Somatostatina)
- Células PP (Polipéptido Pancreático)
- Vaso Sanguíneo

Cromatina Cerrada (Hipermetilada)



PDX1 SILENCIADO



MAFA SILENCIADO

↓ Gránulos de Insulina

Cromatina Abierta (Desmetilada)



PDX1 ACTIVADO



NKX6.1 ACTIVADO

↑ Gránulos de Insulina

- Función Mitocondrial (↑ ATP)
- Sensibilidad a Glucosa (↑ GSIS)
- Anti-inflamatorio (IL-10 ↑)
- Proliferación (Ki67 ↑)
- Supervivencia (BCL-2 ↑)

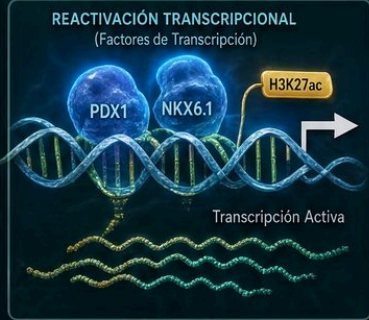
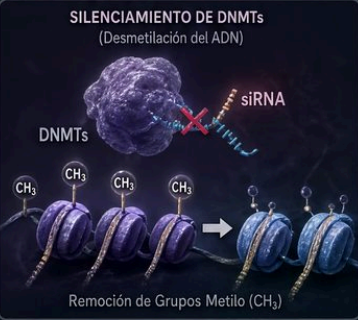
Nanoportadores Lipídicos (LNPs)
Tecnología tipo ARNm

Anticuerpos Anti-ZnT8 (Dirigidos a Células β)

Endocitosis Mediada por Receptor

siRNA contra DNMTs (DNMT1, DNMT3A, DNMT3B)
Silenciamiento de Metilasas

lncRNA Sintético (e.g., lncRNA-pancRejuv)
Reclutamiento de HATs



Cromatina Cerrada (Hiper metilada) Cromatina Abierta (Desmetilada)

CH₃ Grupo Metilo (CH₃) Grupo Acetilo (H3K27ac)

Factor de Transcripción (Activo) ARN de Interferencia (siRNA) ARN Largo No Codificante (lncRNA)

PROSPECTO CIENTÍFICO DE INVESTIGACIÓN [AUTORÍA: Dr. Figueredo]

Serie: Paradigmas de Erradicación de Enfermedades Crónicas

A continuación, los resúmenes ejecutivos de tres prospectos iniciales. Cada uno puede ser expandido a un documento completo a su solicitud.

Prospecto 1: Diabetes Mellitus Tipo 2 (Enfermedad Crónica No Transmisible)

Título del Proyecto: Reprogramación Epigenética Pancreática In-Vivo mediante ARN de Interferencia Específico de Isocitratos (i-SPIRE).

Análisis del Fallo Actual: Los tratamientos actuales (metformina, sulfonilureas, inhibidores de SGLT2, agonistas de GLP-1, insulina) gestionan la hiperglucemia, pero no revierten la causa raíz: la disfunción progresiva y muerte de las células beta pancreáticas. Son un "control de daños" excepcional, pero no una cura. El trasplante de islotes o células madre enfrenta rechazo inmunológico, baja supervivencia celular y problemas de entrega. El fallo fundamental es que tratamos las consecuencias metabólicas, no la fatiga y el silenciamiento epigenético de la célula beta.

Hipótesis Disruptiva (Lógica): La disfunción de las células beta no es solo por "agotamiento", sino por un programa epigenético aberrante inducido por la gluco y lipotoxicidad crónica. Genes cruciales para la secreción de insulina (ej. PDX1, MAFA) son "silenciados" por metilación del ADN y modificación de histonas. Proponemos que este silenciamiento es reversible.

Propuesta de Tratamiento (No Evaluada): Desarrollar un sistema de entrega basado en nanopartículas lipídicas (similar a las vacunas de ARNm) que se dirijan selectivamente a las células beta pancreáticas (usando anticuerpos contra marcadores de superficie como el ZnT8).

Carga Útil: Una combinación de ARN pequeños de interferencia (siRNA) y ARN largos no codificantes (lncRNA). siRNA: Diseñado para silenciar temporalmente las enzimas responsables de la metilación represiva del ADN (ej. DNMT1, DNMT3a) dentro de la célula beta. lncRNA sintético: Diseñado para reclutar complejos de activación transcripcional (ej. histonas acetiltransferasas) a los promotores de los genes maestros de la función pancreática (PDX1, NKX6.1). Resultado Esperado: Una "reprogramación" o "rejuvenecimiento" epigenético in-situ de las células beta existentes del propio paciente, restaurando su capacidad de censar glucosa y secretar insulina adecuadamente. Sería un tratamiento administrado trimestral o semestralmente para mantener el páncreas funcional, revirtiendo la enfermedad en lugar de solo gestionarla.

Aviso: documento de divulgación científica e hipótesis de investigación del Dr. Alexander Figueredo. No describe tratamientos disponibles ni constituye consejo médico individual. Consulta siempre a tu médico.