



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-132105- -00000-0000

Fecha: 2012-08-06 15:08:18
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 82

Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No. _____

54. TITULO **EFECTOS DE LA OBESIDAD Y ANTI-DISLIPIDEMIA-DE**
LOS COMPUESTOS FENÓLICOS PALMA DE ACEITE EN LA PREVENCIÓN
DE ATHEROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL _____

71. SOLICITANTE **MALAYSIAN PALM OIL BOARD**

DOMICILIO **KAJANG SELANGOR MALASIA**

74. APODERADO **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS**

22. BOGOTA, D.C., _____

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA	SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO  No. 12-132105- -00000-0000 Fecha: 2012-08-06 15:08:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALII Act. 411 PRESENTACION Folios: 82	Radicación
---	--	------------

DIRECCIÓN DE NUEVAS CREACIONES
SOLICITUD FASE NACIONAL -PCT

1	TIPO DE SOLICITUD	☒ Patente de invención ☐ Capítulo I	☐ Patente de Modelo de Utilidad ☒ Capítulo II
2	DATOS SOLICITUD INTERNACIONAL PCT (86)		
Solicitud Internacional No.		PCT/MY2011/000002	Fecha 07/01/2011
Publicación Internacional No.		WO2011/084046 A1	Fecha 14/07/2011
3	TÍTULO DE LA INVENCIÓN (200 caracteres o espacios máximos)		
EFECTOS DE LA OBESIDAD Y ANTI-DISLIPIDEMIA-DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS PALMA DE ACEITE EN LA PREVENCIÓN DE ATROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR			
4	CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL (CIP)		
5	SOLICITANTE (S) ☐ Esta persona también es inventor. Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
1	APELLIDOS O RAZÓN SOCIAL	NOMBRE	IDENTIFICACIÓN TIPO
	MALAYSIAN PALM OIL BOARD		[1]
6	DATOS DEL SOLICITANTE		
DIRECCIÓN		No. 6, Persiaran Institusi Bandar Baru Bangi 43000	
CIUDAD		Kajang Selangor	
DEPARTAMENTO/ESTADO		CORREO ELECTRÓNICO	
PAÍS DE RESIDENCIA		MALASIA	
7	INVENTOR (ES) Para datos adicionales utilizar hoja de información complementaria		
APELLIDOS		NOMBRES	NACIONALIDAD
1.	SAMBANTHAMURTHI,	Ravigadevi	Malasio
2.	TAN,	Yew Ai	Malasio
3.	P. MANICKAM,	Kalyana,	Malasio
4.	WAHID,	Mohd Basri	Malasio
DIRECCIÓN DE CORREO ELECTRÓNICO:			
8	DATOS INVENTOR (ES)		
PAÍS RESIDENCIA	DEPARTAMENTO/ESTADO	CIUDAD	DIRECCIÓN
1. MY		Darul Ehsan	13, Jalan 17/33 46400 Petaling Jaya Selangor
2. MY		Kuala Lumpur	15, Jalan Serai Wangi Taman Cheras 56000
3. MY		Darul Ehsan	32, SS1A, Kampung Tunku 47300 Petaling Jaya Selangor
4. MY		Darul Ehsan	11, Jalan SG 4/5 Taman Seri Gombak 68100 Batu Caves Selangor
OTRO(S) SOLICITANTE(S) Y/O (OTRO(S)) INVENTOR(ES)			
☐ Los demás solicitantes y/o (demás) inventores se indican en una hoja a continuación.			
9	☐ REPRESENTANTE LEGAL ☒ APODERADO		
APELLIDOS		NOMBRES	IDENTIFICACIÓN
DELGADO VILLEGAS		JAIME EDUARDO	C.C. 19.270.955 T.P. 43.308 C.S.J.
DIRECCIÓN		Avda. Carrera 24 No. 37 - 31 Of. 202	
CIUDAD		BOGOTA D.C.,	
PAÍS		COLOMBIA	
No. TELÉFONO		2444096	
CORREO ELECTRÓNICO		mde@mde.com	
No. RADICACIÓN DE PROTOCOLO DE PODER GENERAL			
10	DECLARACIONES DE PRIORIDAD ☒ SI ☐ NO		
(33) PAÍS DE ORIGEN	CÓDIGO PAÍS	(31) NÚMERO	(32) FECHA (AAAA/MM/DD)
1. MALASIA	MY	PI2010000060	2010/01/07

2

11	DECLARACIÓN SOBRE USO DE RECURSOS GENÉTICOS O BIOLÓGICOS		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de recursos genéticos o biológicos de los que cualquiera de los países miembros de la Comunidad Andina es país de origen.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, o certificado o número de registro, expedido por la Autoridad competente.			
12	DECLARACIÓN SOBRE USO DE CONOCIMIENTOS TRADICIONALES		
<i>Declaro que el objeto de la presente solicitud de patente fue obtenido a partir de conocimientos tradicionales de comunidades indígenas, afroamericanas o locales de países miembros de la Comunidad Andina.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso afirmativo deberá anexar la licencia o autorización de uso de conocimiento tradicional, o certificado, o número de registro expedido por la Autoridad competente.			
13	REDUCCIÓN DE TASAS		
<i>Declaro que carezco de medios económicos para presentar la solicitud de patente.</i>			
☐ SI ☒ NO			
Nota: En caso de ser persona natural y carecer de medios económicos, y por lo tanto, aplique la reducción de tasas a que se refiere la resolución vigente en tarifas, debe firmar la presente solicitud bajo la gravedad de juramento.			
Micro, pequeñas y medianas empresas ☐			
Universidades públicas o privadas ☐			
Entidades sin ánimo de lucro ☐			
Debe aportar los documentos que se indican en el numeral 17 de anexos			
14	AUTORIZACIÓN DE NOTIFICACIÓN EN LÍNEA ☐ SI ☒ NO		
Manifiesto que he leído y entendido perfectamente los términos y condiciones de uso de medios electrónicos para las notificaciones en línea a través de Internet de los actos administrativos proferidos por la Superintendencia de Industria y Comercio que deben ser notificados personalmente y, en consecuencia, autorizo el servicio de notificación a través de internet.			
15	COMPROBANTE DE PAGO O PAGO ELECTRÓNICO	N°	Fecha
16	FIRMA DEL SOLICITANTE, DEL APODERADO O DEL REPRESENTANTE LEGAL		
Junto a cada firma, indicar el nombre del firmante y su calidad (si tal calidad no es obvia al leer el petitorio)			
JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS APODERADO			
17	ANEXOS		
Documentación Técnica		Documentación Jurídica	
Solicitud Internacional en castellano modificada			
1. ☒ Descripción N° de folios: 53		9. ☒ Poderes, si fuera el caso.	
2. ☒ Reivindicaciones N° Reivindicaciones: 26		10. ☐ Documento que legalmente pruebe la cesión del inventor al solicitante o a su causante.	
3. ☒ Dibujos y/o figuras N° folios: 11		11. ☐ Copia del contrato de acceso de recursos genéticos o productos derivados, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
4. ☒ Resumen.		12. ☐ Copia de la licencia o autorización de Conocimientos Tradicionales, certificado o número de registro, si fuera el caso.	
5. ☐ Certificado de depósito de material biológico si fuera el caso.		13. Reducción de tasas	
6. ☐ Listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos en forma digital si fuera el caso.		Micro, pequeñas o medianas empresas	
7. ☐ Arte final 12 x 12.		☐ Copia simple de la declaración de renta del año inmediatamente anterior, o en su defecto prueba documental idónea.	
8. ☐ Anexo formato digital.		☐ Documento de constancia de cumplimiento con lo establecido en la ley 905 de 2004.	
		Universidades públicas o privadas	
		☐ Copia acto de reconocimiento institucional emitido por el Ministerio de Educación	
		Entidades sin ánimo de lucro	
		☐ Copia de registro vigente en Cámara de comercio.	
		☐ Hoja de información complementaria.	
		☒ Otros, especificar: Reivindicaciones modificadas en 4 folios.	
		14. ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.	
		15. ☐ Comprobante de pago por reivindicación de prioridad.	
		16. ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación.	
		17. ☒ Comprobante de pago por reivindicación adicional a 10.	

EFFECTOS DE LA OBESIDAD Y ANTI-DISLIPIDEMIA-DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS PALMA DE ACEITE EN LA PREVENCIÓN DE ATEROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

CAMPO DE LA INVENCION.

La presente invención proporciona un método de retardar la ganancia de peso o la obesidad y prevenir los efectos de dislipidemia causada por una dieta aterogénica en un animal. Se comprende la etapa de administrar compuestos fenólicos del aceite de palma en el agua potable a dicho animal. Las propiedades antes mencionadas de compuestos fenólicos del aceite de palma se atribuyen a la regulación de la oxidación de ácidos grasos beta-ácido y baja regulación de la biosíntesis del colesterol en el hígado, cuando dicho animal se le dio una dieta normal baja en grasas. Además, los compuestos fenólicos del aceite de palma también regulado hasta la respuesta a proteínas desplegadas en el hígado, las reguladas presentación de antígenos y el procesamiento en el bazo, así como hasta los genes regulados antioxidantes en el corazón, cuando dicho animal se le dio un alto contenido de grasa, que contiene colesterol, dieta aterogénica. Aceite de palma por lo tanto fenólicos pueden conferir efectos antiinflamatorios y antioxidantes para la prevención de la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION.

La enfermedad cardiovascular, junto con la aterosclerosis, es la primera causa de muerte en el mundo. Una variedad de factores de

riesgo se sabe que están asociados con la patogénesis de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. Estos factores incluyen la hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hiperglucemia, hipertensión, obesidad, niveles elevados de homocisteína en plasma y los factores hemostáticos, los antecedentes familiares, el género masculino, el estrés, el tabaquismo, la falta de ejercicio, dietas altas en grasas, los agentes infecciosos y el envejecimiento. Las personas con diabetes suelen tener más debilidad severa de eventos ateroscleróticos en el tiempo que los no diabéticos.

La aterosclerosis es una enfermedad que afecta los vasos sanguíneos arteriales, y se trata del endurecimiento (calcificación) de las arterias y la formación de placas de ateroma en las arterias. Al igual que con otras enfermedades crónicas, la aterosclerosis se cree que es causada por la acumulación de los radicales libres y especies reactivas de oxígeno en el cuerpo. Se asocia con las respuestas inmunes sistémicas e inflamación. La aterosclerosis ocasiona dos problemas principales, el infarto (oclusión coronaria total) y aneurisma (parcial a la formación de un núcleo necrótico. oclusión coronaria), y de hecho puede ser visto como un problema de cicatrización de la herida y la inflamación crónica. Atherosclerosis puede causar derrames cerebrales, ataques cardíacos y enfermedades de oclusión de la arteria periférica en las extremidades inferiores.

La fisiopatología de la aterosclerosis comprende varios pasos importantes, incluida una mayor adherencia endotelial focal de la permeabilidad, y en favor de la coagulación (disfunción endotelial), la expresión de moléculas de adhesión, la adhesión de monocitos y la inmigración, la formación de células espumosas y estrias grasas, células del músculo liso (SMC) la migración a partir de la túnica media en la túnica íntima, la formación de placa y, finalmente, ruptura de la

placa y la formación de trombos. Un tema frecuente en la aterosclerosis es, pues, la presencia de estrés oxidativo y la inflamación, debido a la oxidación de las LDL.

La oxidación de la lipoproteína de baja densidad (LDL) ha sido aceptado como un importante evento inicial en el desarrollo de la aterosclerosis. Las especies reactivas del oxígeno pueden estimular la oxidación de las LDL y LDL oxidada, que no es reconocido por el receptor de LDL se absorbe por los receptores del basurero en los macrófagos conducen a la formación de células espumosas y placas de ateroma. Además, los macrófagos también poseen receptores peaje como los que se unen a moléculas de agentes patógenos, como e iniciar una cascada de señalización que conduce a la activación de las células. Estos macrófagos producen citoquinas inflamatorias, quimiocinas, los radicales libres, moléculas que regulan el crecimiento, metaloproteinasas y otras enzimas hidrolíticas. La apoptosis de las células espumosas, que está influenciada por la expresión de citoquinas y el estado de activación de los macrófagos también contribuye.

Estudios previos muestran que entre los genes que tienen una mayor expresión en la pared vascular aterosclerótica son los que participan en la inflamación, tales como quimioquinas y los receptores de quimioquinas, receptores de la interleucina y la interleuquina, los complejos de histocompatibilidad (MHC), las moléculas de adhesión celular endotelial, la matriz extracelular y proteínas de la matriz de remodelación, los genes de la matriz metaloproteinasa, factores de transcripción, metabolismo lipídico y los genes de calcificación vascular, así como los macrófagos y las células musculares lisas de genes específicos. Por otro lado, entre los genes con disminución de expresión en la pared del vaso aterosclerótica incluyen anti-adhesivo,

genes anti-proliferativos y anti-inflamatorios, así como marcadores diferenciados musculares.

Además de las intervenciones quirúrgicas, tales como la angioplastia y la cirugía de bypass, diversas intervenciones farmacológicas se han utilizado para el tratamiento de la aterosclerosis y la enfermedad cardiovascular asociada. Los medicamentos para disminuir el colesterol y LDL, así como aquellos que aumentan la lipoproteína de alta densidad (HDL) se utilizan normalmente para prevenir la aparición de la aterosclerosis. Por ejemplo, las estatinas se utilizan para inhibir una enzima llamada HMGCR (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A reductasa), que está implicado en la biosíntesis de colesterol. Sin embargo, otra estrategia terapéutica en el tratamiento de la aterosclerosis es el uso de inhibidores del ciclo celular, que incluyen agentes farmacológicos, la irradiación o la terapia génica, como la proliferación vascular es fundamental para la aterosclerosis.

Los fármacos inmunosupresores y anti-inflamatorios tales como la ciclosporina que bloquean la activación de células T puede usarse también como un tratamiento terapéutico para la aterosclerosis. Además de sus propiedades reductoras del colesterol, las estatinas también tienen efectos pleiotrópicos, incluyendo propiedades inmunosupresoras. La vacunación con las LDL oxidadas, las bacterias que contienen fosfolípidos modificados o proteínas de choque térmico también es un enfoque atractivo para inducir una inmunidad protectora contra la aterosclerosis. Sin embargo, otros enfoques incluyen la transferencia de los anti-inflamatorios interleucinas y la administración de los señuelos y los anticuerpos dirigidos contra las interleucinas pro-inflamatorias.

La mayoría de los enfoques actuales sin embargo, tienen por objeto el tratamiento de la aterosclerosis en lugar de prevenirlo. Con el aumento de la concienciación sobre la salud entre el público, se realiza a través de estudios epidemiológicos y experimentales que las dietas que contienen gran cantidad de fitoquímicos también puede proporcionar protección contra los radicales libres inducidos por enfermedades como la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares, debido a sus actividades antioxidantes de alta. Por ejemplo, antioxidantes tales como vitamina E, vitamina C, carotenoides, polifenoles y la coenzima Q10 se encontró que ser capaz de prevenir la aterogénesis.

Antioxidantes fenólicos de la soja, la granada, el jengibre y el vino tinto también se encontraron para atenuar la aterosclerosis, ya sea por mecanismos dependientes de LDL como la reducción de los niveles de LDL, la inhibición de la oxidación de LDL y aumentar el estado antioxidante o por medio de otros mecanismos independientes de LDL. El resveratrol, una fitoalexina fenólicos en el vino tinto, se sugirió para mediar en la cardioprotección a través del efecto de preconditionamiento, en lugar de una protección directa. Preacondicionamiento se logra sometiendo el corazón a una cantidad terapéutica de estrés, perturbando la homeostasis cardiovascular normal y restablecer una condición modificada homeostático con el aumento de las defensas cardíacos que puede soportar insultos posteriores estrés. El resveratrol también fue encontrado para aumentar la vida útil y la supervivencia de ratones con una dieta alta en calorías. Compuestos fenólicos de la planta son por lo tanto candidatos prometedores para la prevención de la aterosclerosis y las enfermedades cardiovasculares relacionadas.

La palma aceitera (*Elaeis guineensis*) contiene fitoquímicos que poseen varias propiedades importantes antioxidantes como los

carotenoides, tocoferoles y tocotrienoles. La extracción de compuestos fenólicos hidrosolubles de la planta de aceite de palma de efluentes (PME) a través de un proceso totalmente libre de solventes se recupera otro tipo de antioxidante del aceite de palma, designó a la esencia de Palm ®, que contiene diversos ácidos fenólicos y los polifenoles. Este descubrimiento potencia el doble enfoque de la reducción de la contaminación ambiental causada por la PME, mientras que la producción de productos de alta calidad para la farmacéutica nutracéuticos, cosmeceúticos y los mercados. Compuestos fenólicos del aceite de palma mostraron importantes actividades biológicas contra la oxidación del LDL, el aumento de la cantidad de HDL en hámsteres alimentados con una dieta aterogénica y la aterosclerosis en los vasos sanguíneos atenuada de aterogénico alimentados con la dieta conejos.

En este estudio, hemos ampliado el conocimiento que el aceite de palma fenólicos pueden atenuar la aterosclerosis mediante la hipótesis de que el extracto podría influir en ciertos cambios de expresión génica. De este modo a prueba esta hipótesis por los ratones se alimentan con una dieta normal baja en grasas (14,6% kcal / kcal de energía) o de un alto contenido de grasa (40,5% kcal / kcal de energía) que contiene el colesterol dieta aterogénica (0,15% w / w). Cada grupo se le dio más bien agua destilada (grupo control) o compuestos fenólicos del aceite de palma (grupo de tratamiento). Por la extirpación de órganos importantes como el hígado, el bazo y el corazón para el análisis de microarrays de perfiles de expresión génica, se identificaron los cambios biológicos causados por compuestos fenólicos del aceite de palma en las normales de los ratones alimentados con la dieta, la dieta aterogénica y compuestos fenólicos del aceite de palma en los ratones alimentados con dieta aterogénica ,

así como descubierto cómo el extracto cambió los perfiles de expresión génica causadas por la dieta aterogénica.

RESUMEN DE LA INVENCION.

La invención se refiere a una composición útil para proporcionar anti-obesidad o propiedades anti-dyslipidemics, y por lo tanto la prevención de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares relacionadas con los mismos.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS.

La figura 1 muestra un gráfico de peso corporal y el órgano de ratones;

La Figura 2 muestra los GenMAPPs que muestran las funciones y los genes cambiados de manera significativa por los compuestos fenólicos del aceite de palma en el hígado;

La Figura 3 muestra el diagrama de ilustración de los genes regulados hasta por la dieta aterogénica en el hígado;

La figura 4 muestra el diagrama de la ilustración de los genes regulados a la baja por la dieta aterogénica en el camino hepático que la biosíntesis del colesterol;

La figura 5 muestra el diagrama de ilustración de genes regulados por la dieta aterogénica en el bazo;

La figura 6 muestra el diagrama de ilustración de genes regulados por la dieta aterogénica en el corazón;

La figura 7 muestra el diagrama de la ilustración de los genes regulados hasta por los compuestos fenólicos del aceite de palma en el hígado se desarrollaron red de proteínas de respuesta;

La figura 8 muestra el diagrama de ilustración de los genes regulados por abajo-fenólicos del aceite de palma en la red de bazo presentación de antígenos;

La Figura 9 muestra el diagrama de la ilustración de los genes regulados hasta por compuestos fenólicos del aceite de palma en la vía antioxidante del corazón;

La figura 10 muestra un diagrama gráfico del porcentaje de genes que mostró un cambio en la dirección cuando regulada por compuestos fenólicos del aceite de palma, en comparación con la dieta aterogénica;

La figura 11 muestra una comparación de los genes cambiado significativamente por la dieta aterogénica y compuestos fenólicos del aceite de palma en términos de la dirección de los cambios de plegado (datos del hígado como ejemplo);

La figura 12 muestra el diagrama de la ilustración de los cambios de expresión génica veces de ocho genes diana determinada por microarrays y en tiempo real QRT-PCR experimentos y su correlación;

La figura 13 muestra el diagrama gráfico de resultados de perfiles de citoquinas en muestras de suero sanguíneo de ratones, y

La figura 14 muestra el diagrama gráfico de los resultados del análisis de antioxidante en muestras de suero sanguíneo de ratones.

DESCRIPCIÓN DETALLADA.

Todos los varones puras ratones Balb / c (n = 40) que fueron designadas para este estudio fueron adquiridos por el Instituto de Investigaciones Médicas, Kuala Lumpur, Malasia, en alrededor de cinco semanas de edad, justo después del destete. Todos los animales procedimientos fueron aprobados por el Cuidado de Animales y el empleo de la Universidad de Malaya, Kuala Lumpur,

Malasia. Los animales fueron asignados al azar en jaulas (n = 5 por jaula) y se aclimatan durante una semana, durante el cual una dieta estándar chow adquirido por la Universidad de Malaya, y el agua destilada se les dio. Al comienzo del experimento, la dieta de los animales fue cambiado a un encargo bajo en grasa dieta normal (58,2% de carbohidratos kcal / kcal, 27,2% kcal / kcal de proteínas y el 14,6% kcal / kcal de grasa, incluyendo celulosa, minerales mezcla, mezcla de vitamina y DL-methonine) o un producto a medida de alta en grasa dieta aterogénica (40,5% kcal / kcal de hidratos de carbono, 19,0% kcal / kcal de proteínas y 40,5% kcal / kcal de grasa, incluyendo w / w de 0,15% de colesterol, como así como celulosa, mezcla de minerales, vitaminas y DL mezcla methonine-). El grupo de control normal (n = 10) y el grupo de control aterogénico (n = 10) fueron suplementados con agua destilada, mientras que el grupo de tratamiento normal (n = 10) y el grupo de tratamiento aterogénico (n = 10) se complementaron con compuestos fenólicos del aceite de palma como ad libitum bebidas. El contenido de antioxidantes de los compuestos fenólicos del aceite de palma que se dio fue equivalente a alrededor de 1500 ppm de ácido gálico. Alimentos y líquidos se cambiaban a diario. Durante el proceso de alimentación de los animales, los pesos corporales fueron controlados cada semana. Después de seis semanas, los ratones fueron sacrificados a través de la eutanasia con éter dietílico y se tomaron muestras de sangre recopilada a través de punción cardíaca. Seis órganos principales, incluyendo el hígado, bazo, corazón, riñones, pulmones y cerebros fueron extirpados, borrado, se pesa, snap-congelado en nitrógeno líquido y se almacenan a -80 ° C.

El peso corporal de los ratones aumentó constantemente cada semana durante las seis semanas de alimentación, con los de la dieta aterogénica que muestra un mayor incremento en la ganancia de peso

en comparación con los de la dieta normal (Figura 1A). En contraste, los ratones del grupo de tratamiento normal, mostró un retraso en la ganancia de peso a lo largo de las seis semanas de alimentación (Figura 1A). Cuando los pesos de los órganos de los animales se compararon, la dieta aterogénica se encontró a causar un aumento en el peso de los hígados de ratón (Figura 1B). Por otro lado, aceite de palma fenólicos no afectó significativamente peso de los órganos, tanto en los ratones que recibieron la dieta normal y la dieta aterogénica (Figura 1B). Estos resultados indican que la adición de grasa adicional y el colesterol en la dieta aterogénica aumentado su contenido energético. Esto hizo que los hígados de los ratones en los dos grupos de dieta aterogénica para ampliar para dar cabida a una mayor necesidad de la transformación de grasas y colesterol, y dio lugar a una mayor ganancia de peso.

Una porción (200 l) de muestras de sangre entera obtenido a partir de aproximadamente la mitad de los animales ($n = 4$) se repartió en alícuotas en un tubo que contiene ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) (Ambion, Austin, TX) para evitar la coagulación. Estas muestras de sangre fueron enviados inmediatamente después de la disección de los animales a la Bioquímica Clínica y Laboratorio de Hematología, Departamento de Patología Veterinaria y Microbiología de la Facultad de Medicina Veterinaria de la Universidad de Putra Malaysia (UPM), Serdang, Selangor, Malasia, para el análisis de hematología. El análisis se llevó a cabo con el animal de sangre contra el veterinario del analizador hematológico (Horiba ABX, Francia).

Con el fin de obtener los sueros, las muestras de sangre restantes de todos los animales ($n = 10$) se dejó coagular a temperatura ambiente durante 2 horas antes de la centrifugación ellos en 3300 rpm durante 5 minutos, después de lo cual las capas sobrenadantes se recogieron y

almacenaron a -20°C . Una porción (100 l) de cada muestra de suero ($n = 6$ por grupo) se mantuvo en alícuotas para perfiles de citoquinas y análisis antioxidante. Las muestras de suero restante (alrededor de 200 l por repetición) fueron enviados para el análisis de bioquímica clínica con la de Roche / Hitachi 902 analizador químico (Roche / Hitachi, Suiza) en la Bioquímica Clínica y Laboratorio de Hematología, Departamento de Patología Veterinaria y Microbiología, Facultad de Medicina Veterinaria de la UPM. Los parámetros bioquímicos clínicos que se examinaron incluyen alanina aminotransferasa aspartato, aminotransferasa, glucosa, proteínas totales, albúmina, la globulina, albúmina: globulina de relación, el colesterol total, triglicéridos, lipoproteínas de baja densidad (LDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL). Dos muestras de cada grupo de control y tres muestras en cada grupo de tratamiento se excluyeron del análisis de datos debido a la lisis de sangre.

En términos de hematología, los ratones que recibieron la dieta aterogénica mostraron un incremento significativo en los niveles de glóbulos blancos, neutrófilos y linfocitos, en comparación con las dadas la dieta normal (Tabla 1), indicando la presencia de una respuesta inflamatoria. Aceite de palma fenólicos no afectó los parámetros hematológicos en ambos módulos (Tabla 1). En términos de la bioquímica clínica, los cambios significativos causados por la dieta aterogénica involucrados los niveles de glucosa ($\downarrow$), albúmina ($\downarrow$), globulina ($\uparrow$), A: G ($\downarrow$), colesterol total ($\uparrow$), C-LDL ($\uparrow$) y el HDL-C ($\uparrow$) (Tabla 2). Aceite de palma fenólicos no causó cambios significativos en los parámetros bioquímicos clínicos medidos en cada módulo, excepto para normalizar los niveles de glucosa en el módulo de dieta aterogénica (Tabla 2).

Tabla 1: Parámetros de Hematología midieron en muestras de sangre total de ratón

Prueba	normal Dieta + destilada agua (n = 4)	normal Dieta + El aceite de palma fenólicos (n = 4)	aterogénica Dieta + destilada agua (n = 4)	aterogénica Dieta + El aceite de palma fenólicos (n = 4)
Los glóbulos rojos (X10 ¹² / L)	9,93 ± 0,32 a	10,15 ± 0,12 a	10,08 ± 0,21 a	10,02 ± 0,08 a
La hemoglobina (g / l)				
Hematocrito / empaquetado del volumen celular (L / L)	0,40 ± 0,01 a	0,40 ± 0,00 a	0,40 ± 0,02 a	0,40 ± 0,00 a
Volumen corpuscular medio (FL)	41 ± 1 a	40 ± 0 a	40 ± 1 a	40 ± 1 a
Concentración de hemoglobina corpuscular (g / L)	369 ± 6 a	373 ± 4 a	373 ± 7 a	372 ± 5 a
Glóbulos blancos (X 10 ⁹ / L)	2,0 ± 0,6 a	1,5 ± 0,3 a	3,3 ± 0,3 b	3,0 ± 0,1 b
B Los neutrófilos (X 10 ⁹ / L)	0,05 ± 0,01a	0,04 ± 0,01 a	0,10 ± 0,02 b	0,10 ± 0,02 b
S Los neutrófilos (X 10 ⁹ / L)	0,48 ± 0,17 a	0,35 ± 0,09 a	0,83 ± 0,07 b	0,77 ± 0,06 b
Los linfocitos (X 10 ⁹ / L)	1,36 ± 0,38 una	1,01 ± 0,20 a	2,06 ± 0,22 b	1,99 ± 0,17 b
Los monocitos (X10 ⁹ / L)	0,09 ± 0,02 a	0,07 ± 0,02 a	0,08 ± 0,04 a	0,09 ± 0,03 a
Los eosinófilos (X 10 ⁹ / L)	0,03 ± 0,01 a	0,01 ± 0,00 a	0,06 ± 0,02 a	0,06 ± 0,03 a
Los basófilos (X10 ⁹ /L)	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a	0,00 ± 0,00 a
Trombocitos (x 10 ⁹ / L)	533 ± 111 a	621 ± 103 a	644 ± 37 a	619 ± 21 un
P protrombina (g / l)	79 ± 2 a	80 ± 1 a	78 ± 2 a	79 ± 2 a

Los valores mostrados son medias ± S.E.M.;

Medias con superíndices diferentes difieren significativamente (P <0,05).

Tabla 2: Parámetros clínicos Bioquímica midieron en muestras de suero de ratón

Prueba	normal Dieta + destilada agua (n = 8)	normal Dieta + El aceite de palma fenólicos (n = 7)	aterogénica Dieta + destilada agua (n = 8)	Aterogénica Dieta + El aceite de palma fenólicos (n = 7)
Alanina aminotransferasa (ALT) (U / L)	34.4 ± 3.3 a	42,5 ± 6,5 a	41,8 ± 10,7 a	32.2 ± 5.1 a
Aspartato aminotransferasa (AST) (U / L)	175,2 ± 23,8 a	240,4 ± 22,3 a	174,8 ± 29,3 a	157,2 ± 32,2 a
La glucosa (mmol / L)	6,0 ± 1,1 a	6,7 ± 0,4 a	5,3 ± 0,4 a, b	7,4 ± 0,4 a, c
Proteínas totales del suero (g / L)	53,8 ± 1,8 a	53.8 ± 1.1 a	53,2 ± 0,9 a	54,8 ± 0,7 a
La albúmina (g / L)	34,0 ± 0,9 a	33.1 ± 1.3 a	29,4 ± 0,7 b	31,0 ± 0,7 b
Globulina (g / L)	19.8 ± 1.1 a	20,8 ± 0,8 a	23,8 ± 0,7 b	23,7 ± 0,7 b
A:G	1,8 ± 0,1 a	1,6 ± 0,1 un	1,2 ± 0,1 b	1,3 ± 0,1 b
Total colesterol mmol/L)	3,46 ± 0,13 a	3,53 ± 0,19 a	4,77 ± 0,15 b	4,76 ± 0,19 b
Triglicerios mmol/L)	1,05 ± 0,08 a	1,04 ± 0,11 a	1,13 ± 0,04 a	1,14 ± 0,15 a
Lipoproteínas de baja densidad (mmol / L)	0,15 ± 0,02 a	0,18 ± 0,03 al	0,26 ± 0,03 b	0,30 ± 0,06 b
Lipoproteínas de alta densidad (mmol / L)	2,79 ± 0,11 una	2,83 ± 0,17 una	4,05 ± 0,11 b	3,93 ± 0,14 b

Los valores mostrados son medias ± S.E.M.;
Medias con superíndices diferentes difieren significativamente (P <0,05).

Microarrays de genes y Análisis de Expresión.

Para el análisis de la expresión génica, hígados desde el módulo de dieta normal, así como los hígados, bazo y corazones desde el

módulo de dieta aterogénica se utilizaron en el proceso de extracción de ARN total. El aislamiento de ARN total de los órganos de ratón se llevó a cabo utilizando el RNeasy Mini Kit (Qiagen, Inc, Valencia, CA) y QIAshredder homogeneizador (Qiagen, Inc, Valencia, CA). El total de las muestras de ARN obtenidos fueron sometidos a NanoDrop Espectrofotómetro 1000A para el rendimiento y la evaluación de la pureza. La integridad de las muestras de ARN total fue evaluado utilizando el Agilent 2100 Bioanalyzer (Agilent Technologies, Palo Alto, CA) y Agilent ARN 6000 chip Nano Kit de ensayo (Agilent Technologies, Palo Alto, CA). Cuatro muestras de ARN total con los números más altos de la integridad del ARN y las relaciones 28S/18S rRNA dentro de cada condición fueron seleccionados para los estudios de microarrays.

La amplificación de muestras de ARN total que eran de alto rendimiento, la pureza y la integridad se llevó a cabo utilizando el Illumina TotalPrep ARN amplificación kit (Ambion, Inc., Austin, TX). El cRNA producido se hibridó con el Illumina MouseRef-8 Versión Expresión BeadChip 1 (Illumina, Inc., San Diego, CA), utilizando el Kit de hibridación directa (Illumina, Inc., San Diego, CA). Illumina MouseRef-8 BeadChips expresión contenía 50-mer de genes específicos de las sondas de más de 24.000 genes que fueron diseñados sobre la base de la evidencia Exonic oligonucleótidos ratón basado en (Meebo) conjunto, la base de datos RIKEN FANTOM 2 y el Centro Nacional de Información Biotecnológica (NCBI) RefSeq (versión 5) transcripción de bases de datos. Hibridación de microarrays, lavado y barrido se llevaron a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante.

En breve, cRNA se añadió con un tampón de hibridación, y la mezcla de hibridación se calienta brevemente a continuación, y se hibridó con

una BeadChip Illumina. El microarray hibridado luego se sometió a una serie de lavados con los tampones de lavado previstas y el 100% de etanol (Merck, Darmstadt, Alemania). Hibridación no específica fue bloqueada antes de incubar el microarray con el Amersham Fluorolink estreptavidina Cy-3 colorante (GE Healthcare Bio-Sciences, Little Chalfont, Reino Unido) para la detección, seguido por un lavado final con el tampón de lavado. El microarray se secó y escanea con el lector de Illumina BeadArray confocal escáner y el software Illumina BeadScan (Illumina, Inc., San Diego, CA), disponible en el Instituto del Genoma de Malasia, la Universidad Nacional de Malasia.

El control de calidad de la hibridación, la extracción de datos de microarrays y el análisis inicial se llevaron a cabo utilizando el software Illumina BeadStudio (Illumina, Inc., San Diego, CA). Muestras atípicas se elimina a través de análisis de agrupamiento jerárquico provisto por el software Illumina BeadStudio y también el uso del software TIGR MeV, a través de diferentes métricas de distancia. Un mínimo de tres réplicas por condición (con valores extremos removidos) que entonces se consideraba para su posterior análisis.

Cabe señalar que cuatro comparaciones de los datos de microarrays obtenidos se realizaron en este estudio, la comparación con el primero en enterarse de los cambios de expresión génica causada por el petróleo de palma compuestos fenólicos en el módulo de la dieta normal (Normal + Dieta compuestos fenólicos del aceite de palma: dieta normal + destilada de agua). La segunda comparación se hizo para averiguar los cambios de expresión génica causada por la dieta aterogénica (dieta aterogénica de agua destilada +: dieta normal + agua destilada). La tercera comparación se hizo para identificar los cambios de expresión génica causadas por compuestos fenólicos del aceite de palma en el módulo de dieta aterogénica (aterogénica Dieta

+ compuestos fenólicos del aceite de palma: dieta aterogénica + agua destilada). La cuarta comparación se llevó a cabo para identificar los genes que fueron regulados de manera diferente por la dieta aterogénica y compuestos fenólicos del aceite de palma, al comparar los resultados de la comparación de la segunda y tercera. Las tres primeras comparaciones se realizaron por separado antes de la comparación se hizo cuarto.

Durante los primeros tres comparaciones, los valores de expresión génica se normalizaron utilizando el método de clasificación invariante y los genes que tenían un nivel de detección de más de 0,99 en cualquiera de las condiciones (control o tratamiento) fueron considerados de manera significativa detectada. Para filtrar los datos de los genes que han cambiado de manera significativa en términos de estadísticas, el modelo de Illumina error personalizado se utilizó y los genes se consideraron cambiado de manera significativa en un | Puntuación diferencial | de más de 20, lo que equivale a un valor de P menor de 0,01. El rigor de este criterio de filtrado se redujo a un | Puntuación diferencial | de más de 13, lo que equivale a un valor de P menor de 0,05, en caso de menos de 100 genes que fueron considerados cambiado de manera significativa. Dado que los resultados de este análisis estadístico se utilizó para el análisis funcional, que sería pertinente incluir más genes mediante el uso de un umbral más bajo para dar poder estadístico para el análisis funcional, en el que podría ser evaluado significado funcional.

Los genes y sus correspondientes datos fueron exportadas luego en el software Microsoft Excel para su posterior análisis. Para calcular los cambios veces, un valor arbitrario de 10 fue dado a los valores de expresión que eran menos de 10. Veces los cambios se calcula entonces dividiendo el medio de la señal Y (el tratamiento) con medios

de la señal X (de control) si los genes son regulados hasta y viceversa, si los genes se redujeron regulado. Bidireccional (gen y de la muestra) la agrupación jerárquica de los genes importantes se realizó mediante el software MeV TIGR para asegurar que la réplicas de cada condición se agrupan entre sí. La distancia euclídea método de vinculación métrica y el promedio se utilizaron para llevar a cabo el análisis de agrupamiento jerárquico.

Durante los primeros tres comparaciones, los cambios en las vías biológicas y ontologías de genes también se evaluó a través de análisis funcional, utilizando el software y GenMAPP MAPPFinder. El software ocupa el MAPPFinder GenMAPPs (vías) y ontologías de genes basados en la distribución hipergeométrica. GenMAPPs y ontologías de genes que habían permutada valores de p inferiores a 0,01, el número de genes modificados de los puntajes más que o igual a 2 y Z de más de 2 se consideró significativo. Un valor de p permutado inferior a 0,05 se utilizó cuando los genes se seleccionaron mediante un | Puntuación diferencial | de más de 13, con el fin de identificar más GenMAPPs y ontologías de genes afectados.

Cabe señalar que los grupos de software MAPPFinder sondas múltiples para un gen distinto en una agrupación solo gen con el fin de calcular el número de genes distintos que cumplan los criterios definidos por el usuario, no las sondas. En este estudio, arriba y hacia abajo de los genes regulados se analizaron por separado en el análisis funcional de enriquecimiento, pero fueron vistos juntos en cada GenMAPP. Las cajas de color amarillo indican los genes que eran regulados hasta mientras que los de color azul indican los genes que se redujeron regulado. Los cambios veces aparecen junto a las cajas. Cajas individuales que tienen matices diferentes dentro de ellos

indican la presencia de múltiples sondas (transcripciones de empalme) dentro de un único gen.

Los cambios en las redes de regulación también se analizaron mediante el uso de software de Ingenio de vías y análisis (Ingenio ® Sistemas Redwood City, CA) [36] para las tres primeras comparaciones. Un conjunto de datos que contienen los genes expresados diferencialmente y sus correspondientes cambios veces se ha subido a la aplicación. El análisis de arriba y hacia abajo de los genes regulados se llevaron a cabo por separado. Cada identificación de genes se ha asignado a su objeto gen correspondiente en la Base de conocimiento de ingenio de vías. Las redes de estos genes eran entonces enfoque algorítmico genera en base a su conectividad.

Una red es una representación gráfica de las relaciones moleculares entre los genes o productos génicos. Los genes o productos génicos se representan como nodos, y la relación biológica entre dos nodos se representa como una arista (línea). La intensidad del color del nodo indica el grado de arriba (rojo) o hacia abajo-regulación (verde). Los nodos se muestran con diferentes formas que representaban la clase funcional de los productos génicos. Los bordes se muestran con diversas etiquetas que describen la naturaleza de la relación entre los nodos. Descripciones de genes que no se hizo referencia emanadas directamente desde el software de Ingenio de vías y de análisis

Compuestos fenólicos del aceite de palma hasta reguladas de ácidos grasos genes beta oxidación y las reguladas genes de la biosíntesis de colesterol en el hígado (Módulo dieta normal)

Compuestos fenólicos del aceite de palma regulados hasta 196 genes y genes regulados 54 en los hígados de los ratones en una dieta

normal, con las listas de genes y funciones cambiado significativamente complementada en los archivos adicionales 1 y 2, respectivamente. El análisis funcional de los datos de microarrays del hígado demostraron que compuestos fenólicos del aceite de palma regulado hasta la beta oxidación de ácidos grasos de la vía (Figura 2A). Entre los genes de oxidación de ácidos grasos beta hasta reguladas eran los esteroides que codifica la proteína transportadora (SCP), lisofosfolipasa (Lypla1), monoglicérido lipasa (Mgll), la acetil-CoA deshidrogenasa (Acadl), acil-CoA deshidrogenasa (Acads, Acad8), hidroxiacil-CoA deshidrogenasa (Hadhb, Hadhsc), la acetil-CoA (acetyltransferases Acat2, Acat3) y aciltransferasa acetil-CoA (Acaa2).

El hígado se conoce como un órgano activo en la oxidación de ácidos grasos beta-ácido, y por lo tanto la regulación de la grasa hepática de ácido beta-oxidación puede contribuir a la supresión de la grasa en el hígado y acumulación de grasa visceral. Hasta regulada oxidación graso beta ácido puede también contribuir a la prevención de la diabetes, que se sabe que está causada por la obesidad y la resistencia a la insulina. Sobre regulación de genes implicados en el catabolismo de los lípidos también se ha encontrado que es causada por las catequinas del té verde y el ácido clorogénico del café. Además, la eliminación de los lípidos del cuerpo a través de la oxidación graso beta ácido puede prevenir la peroxidación de lípidos, lo que contribuye a la aterosclerosis. Interesantemente, la síntesis hepática mejorada de ácidos grasos y la oxidación reducida ácido graso también se han implicado en el desarrollo de un hígado graso inducido por el alcohol. Por lo tanto, postulamos que compuestos fenólicos del aceite de palma también puede ser capaz de prevenir el daño inducido por el alcohol hígado hasta la regulación de grasa hepática beta oxidación ácida.

Los genes implicados en la biosíntesis del colesterol por el contrario, como los de codificación lanosterol sintasa (LSS), esterol-C4-metil-oxidasa como (Sc4mol), farnesil difosfato sintasa (FDP), NAD (P) dependiente de esteroides deshidrogenasa tipo (Nsdhl) y 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A sintetasa 1 (Hmgcs1) se redujeron reguladas en este estudio (Figura 2B). Cabe señalar que los cambios de plegado para la mayoría de los genes en el GenMAPP fueron negativos, lo que indica baja regulación, incluso para los genes que no fueron seleccionados como significativamente diferente basándose en los criterios de selección utilizados. HMGCR que codifica para el 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima-A reductasa, una enzima inhibida por las estatinas para reducir el colesterol, mostró un cambio veces negativo, así, aunque el valor no fue significativamente diferente.

El colesterol es un constituyente importante de las membranas celulares y sirve como un precursor en la formación de ácidos biliares y hormonas esteroideas. El exceso de colesterol sin embargo, está involucrado en la lesión aterosclerótica y la formación de cálculos biliares. Los resultados obtenidos sugieren que la biosíntesis de colesterol en el hígado de estos ratones se redujo y, además, implica que compuestos fenólicos del aceite de palma puede ayudar a prevenir la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular. Estos resultados (regulado hasta la oxidación de ácidos grasos y ácido beta-regulada por la biosíntesis de colesterol en el hígado) también apoyan las conclusiones anteriores de que compuestos fenólicos del aceite de palma fueron capaces de mejorar la salud vascular y reducir la aterosclerosis.

Cambios de expresión génica en el hígado, el bazo y el corazón (Módulo de dieta aterogénica)

El número de genes cambiado significativamente por la dieta aterogénica fue mayor en el hígado (2593 hasta reguladas y 451 hacia abajo-regulado), seguido por el bazo (990 hasta reguladas y 534 hacia abajo-regulado) y el corazón (1441 hasta reguladas y 991-regulada). El número de genes significativamente modificados por compuestos fenólicos del aceite de palma fue mayor en el bazo (327 hasta reguladas y 249 hacia abajo-regulado), seguido por el hígado (35 hasta reguladas y 84 hacia abajo regulado-) y el corazón (19 regulados hasta y 13 de las reguladas). En la última comparación, ya que el corazón mostró el menor número de genes cambiado de manera significativa (32 genes), que no da mucha información en el análisis funcional adicional, que reduce aún más este rigor mediante el filtrado de los genes cambiado de manera significativa con un | Puntuación diferencial | de más de 13 años, lo que equivale a un valor de P menor de 0,05. Esto dio lugar a 132 genes cambiado de manera significativa en el corazón (79 hasta reguladas y 53 abajo-regulado). Las listas de genes cambiado significativamente por la dieta aterogénica y compuestos fenólicos del aceite de palma en estos órganos de ratón, junto con los cambios veces, se complementan en los archivos adicionales 3 y 4, respectivamente. Las listas de GenMAPPSs y ontologías de genes cambiado significativamente por la dieta aterogénica y compuestos fenólicos del aceite de palma en los principales órganos analizados se encuentran en los archivos adicionales 5 y 6, respectivamente.

Aumento de la ingesta dietética de la regeneración hepática grasa y el colesterol hasta reguladas y las reguladas biosíntesis de colesterol hepático.

La administración de la dieta aterogénica aumento del volumen de negocios de los metabolitos en el hígado, como se muestra por una

regulación de los genes involucrados en la generación de metabolitos precursores (anabolismo) y energía (catabolismo). También era evidente que los genes implicados en la oxidación de ácidos grasos beta ácido, el ciclo del ácido tricarboxílico y la cadena de transporte electrónico se incrementaron en un regulada, lo que sugiere un aumento en la producción de energía debido a la utilización de la grasa extra. Además, la rotación de los tejidos hepáticos también fue evidente, debido a la regulación de los receptores nucleares que estimulan el crecimiento del hepatocito como HNF4A (Figura 3A), así como citocromo oxidasa c, genes del complemento y caspasas implicadas en la muerte celular (Figura 3B).

Sobre regulación del proceso de beta-oxidación de ácidos grasos que aumentan el metabolismo de los ácidos grasos adicionales obtenidos de la dieta aterogénica. Esto eventualmente resulta en una mayor producción de energía a través del ciclo del ácido tricarboxílico y la cadena transportadora de electrones. Al ser cuestionado con la dieta aterogénica, el hígado lo que ajusta sus procesos metabólicos en relación con el metabolismo lipídico y la producción de energía. Curiosamente, el metabolismo mitocondrial ha sido implicado en la producción de radicales libres y enfermedades degenerativas. Por tanto, es posible que el aumento en la producción de energía causó un aumento en la producción de radicales libres en el hígado así, resultando así en el estrés oxidante.

Como resultado de este daño oxidativo, los receptores nucleares implicados en el crecimiento del tejido y los genes implicados en la muerte celular fueron hasta reguladas, lo que sugiere que la dieta aterogénica disparado reprogramación hepática inflamatoria y la regeneración hepática en los ratones. Esto también explica por la ampliación de los hígados que se observó en estos animales. Un

ejemplo de un receptor nuclear hasta reguladas es el factor nuclear de hepatocitos 4 alfa (HNF4A), que también fue encontrado para ser regulada hasta cuando ApoE3Leiden (E3L), ratones (que tienen los perfiles de lípidos se asemejan a los de los humanos) fueron alimentados con una aterogénico dieta. HNF4A es esencial para el mantenimiento de la diferenciación de hepatocitos y es un importante regulador en vivo de los genes implicados en el control de la homeostasis de lípidos. La regulación de este gen y otros genes asociados a ella sugiere el importante papel de HNF4A en el mantenimiento de la función apropiada del hígado cuando son desafiados por el estrés oxidativo.

Entre los genes implicados en la muerte celular son los que codifican la citocromo c oxidasas perteneciente a la cadena de transporte electrónico mitocondrial, complementan los genes y las caspasas. La regulación de estos genes sugiere que la muerte celular producido a través de la apoptosis como resultado de daño celular mediada por el complemento. La activación de la vía terminal del sistema del complemento conduce a la inserción de los complejos terminales del complemento (C5b-9) en la membrana celular, que pueden inducir citolisis. Los datos recientes también indican que la vía del complemento terminal (C5b-9) está implicada en la inducción de la apoptosis a través de una vía dependiente de caspasas. Dicho sea de paso, además de ser involucrados en la cadena de transporte de electrones, el citocromo c oxidasa son esenciales en el proceso de apoptosis. La regulación de estos tres grupos de genes en la misma red lo que implica que la dieta aterogénica causado la activación del complemento, lo que resulta en la muerte celular por apoptosis. Curiosamente, la inducción de la vía del complemento en el hígado también se ha asociado con el desarrollo de la lesión en zonas propensas a la aterosclerosis-LDL con deficiencia del receptor (LDLR-/

-) los ratones que fueron alimentados con una alto contenido en grasas dieta de estilo occidental.

Como era de esperar, los genes implicados en la biosíntesis de colesterol se redujeron regulado por la dieta aterogénica (Figura 4). De plasma o los niveles de colesterol están determinados por las aportaciones de ambas dietas y la biosíntesis de novo, la utilización de colesterol, especialmente en los tejidos del hígado y androgénica, como así como la excreción de cualquiera de los ácidos biliares de colesterol o. Como siempre la dieta aterogénica colesterol de la dieta que aumentó aún más los niveles de colesterol en la circulación de la sangre, los genes implicados en la biosíntesis hepática de colesterol se redujeron regulado en este estudio. Esta observación se espera debido al hecho de que de la biosíntesis del colesterol de novo es el regulado cuando el colesterol se encuentra disponible en la ingesta alimentaria, y en parte valida los datos de microarrays de genes de expresión obtenidos.

Una elevada producción y el volumen de negocios de las células inmunes se debe a la dieta aterogénica en el bazo.

El sistema inmune ha sido relacionada con la aterosclerosis, que es causada por una respuesta inflamatoria response. This está mediada por las células endoteliales, plaquetas, macrófagos derivados de monocitos, células dendríticas, mastocitos y subtipos específicos de linfocitos T o células T. Avanzados ateromas humanos también contienen una población heterogénea de receptores de células T. Algunas células dendríticas conjunto con las células T directamente en las lesiones ateroscleróticas, mientras que otros emigran a los órganos linfoides para activar las células T. Los macrófagos, células endoteliales y células musculares lisas parecen ser activado en base a

su expresión de moléculas MHC de clase II y numerosos productos inflamatorios. Además, células de médula ósea, incluyendo las células madre hematopoyéticas, también contribuyen a la remodelación patológica en la aterosclerosis por diferenciarse en células del músculo liso. No de la médula ósea derivados de las células progenitoras circulantes en la capa adventicia de las lesiones ateroscleróticas también puede ser una fuente de células musculares lisas, macrófagos y células endoteliales en estas lesiones, además de la migración de estas células de la túnica media. En este estudio, los genes implicados en la respuesta inmune fueron regulados por la dieta aterogénica en el bazo, como los regulados por el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y el transductor de la señal y activador de la transcripción 3 (STAT3) (Figura 5). Además, el proceso apoptótico se encontró también que hasta regulados. Por otro lado, los genes regulados por abajo de la dieta aterogénica incluyen los regulados por el supresor tumoral TP53 (Figura 5B) y factor de crecimiento transformante-beta (TGFB1). TP53 es anti-proliferativa, mientras que TGFB1 es anti-inflamatorio. La regulación de TNF α y STAT3, junto con la baja regulación de TP53 y TGFB1, sugiere que la regulación de una respuesta inflamatoria a la dieta aterogénica.

Es interesante observar que Stat3 fue descubierto debido a su papel en la respuesta de fase aguda, y que esta es la capacidad única en la que puede ser su función in vivo claramente atribuida a su actividad como un factor de transcripción. Stat3 es importantes para la homeostasis hematopoyético, ya que desempeña un papel fundamental en la mediación de las respuestas celulares implicados en la producción de progenitores hematopoyéticos inmaduros y comprometido. Además, la Stat3 se ha implicado en muchas enfermedades humanas linfoproliferativas y mieloproliferativas, incluyendo el mieloma múltiple, linfoma no Hodgkin y la leucemia

mieloide aguda, que muestran la activación de STAT3 desregulados. En apoyo de la observación de que la red theStat3 fue reglamentado, la vía del receptor de células B fue también hasta reguladas en este estudio, aún defendiendo el papel de Stat3 en el fomento de la proliferación de las células inmunes. Junto con la regulación de la red de Stat3, células B vía del receptor y la apoptosis, la baja regulación del supresor de tumores Tp53implicates que la dieta aterogénica provocó un aumento del recambio de las células inmunes en el bazo, y así se explica el aumento de la producción y el despliegue de las células inmunes en la circulación de la sangre, que además puede exacerbe la in vivo los efectos inflamatorios de la dieta aterogénica en este estudio.

La dieta aterogénica desencadena una respuesta inflamatoria en el Corazón.

En el corazón, la dieta aterogénica aumentó la expresión de genes implicados en la oxidación de ácidos grasos beta-ácido, la degradación proteasomal, la biosíntesis del grupo hemo, así como la inflamación incluyendo los regulados por CREB TNF, (adenosina cíclico elemento de respuesta a monofosfato de unión) la proteína de unión (CREBBP) y junio oncogen que es parte de activador de la proteína-1 (Ap-1) (Figura 6A). Abajo de los genes regulados se comprobó que estaban involucrados en la glucólisis, el ritmo circadiano, el desarrollo muscular y anti-inflamatorios, tales como las redes de los regulados por sirtuin 1 (Sirt1) y TGFB1 (Figura 6).

La proteína junio forma parte del factor de transcripción AP-1, que es pro-inflamatorias, ya que ha sido implicada en el estrés oxidante. Sitios de unión del factor de transcripción redox regulado AP-1 se encuentra en la región promotora de una gran variedad de genes que están

directamente implicadas en la patogénesis de enfermedades, incluyendo la aterosclerosis. La activación de Jun a través de Jun amino-terminal quinasa (JNK) en respuesta a las diversas formas de estrés causa una lesión arterial y enfermedades del corazón. Además, la biosíntesis del grupo hemo también se incrementaron en un reguladas por la dieta aterogénica en el corazón, y esto sugiere una mayor facturación de los glóbulos rojos, muy probablemente causados por el estrés oxidativo provocado por la dieta.

Por otro lado, TGFb se ha sugerido para ser anti-inflamatorio en la aterosclerosis, ya que juega un papel importante en el mantenimiento de la estructura normal vaso sanguíneo, mientras que los defectos en esta superfamilia de genes se han relacionado con una serie de síndromes cardiovasculares incluyendo la pérdida de la arquitectura vaso sano y aneurisma. Microarrays de perfiles realizados en las aortas de la apolipoproteína E-deficientes (apoE-/-) ratones con una dieta alta en grasas en comparación con el control de C57BL/6J y ratones C3H a través del tiempo también mostraron una disminución de expresión de una isoforma de TGFb.

La baja regulación del gen TGFB1 en este estudio por lo tanto implica una respuesta pro-inflamatoria a la dieta aterogénica en el corazón.

La respuesta de la proteína fue desplegado hasta regulada por Fenólicos palma de aceite en el hígado.

En los hígados de los ratones pertenecientes al grupo de la dieta aterogénica el tratamiento, los genes involucrados en la respuesta de la proteína se desarrolló fueron hasta reguladas (Figura 7), compuestos fenólicos del aceite de palma en comparación con el control de la dieta aterogénica group. Down regulación de los genes

involucrados en la presentación de antígenos endógenos, metabolismo de los ácidos grasos, la actividad arilsulfatasa, NADH deshidrogenasa (ubiquinona) la actividad y la actividad oxidorreductasa, también se observaron, lo que indica una baja regulación de la respuesta inflamatoria y la producción de energía.

Hasta regulados los genes que participan en la respuesta de la proteína desplegada incluyen Herpud1, Tra1 y VCP. Se desarrolló la proteína de respuesta puede ser promovida por la acumulación de proteínas desplegadas en el retículo endoplasmático y constituye un mecanismo para reducir esta carga. Se reduce agudamente traducción de nuevas proteínas, seguido por el aumento de expresión de chaperones para ayudar plegamiento de proteínas existentes y la eliminación mejorada de las proteínas que no puede ser replegada. Endoplásmico genes de estrés del retículo de respuesta se ha sugerido que sea una respuesta de protección a los daños desplegamiento de la proteína o proteínas resultantes de las señales de estrés celular. En consecuencia, disminución de la expresión de Herpud1were informado de que se encontró en las muestras de pacientes con cáncer de próstata. Por lo tanto, el aceite de palma fenólicos pueden ayudar a reducir la cantidad de proteínas dañadas causadas por la dieta aterogénica en el hígado y por lo tanto disminuir su volumen de negocios y de la carga metabólica.

Disminución de la expresión de una isoforma de TGFb. La baja regulación del gen TGFB1 en este estudio por lo tanto implica una respuesta pro-inflamatoria a la dieta aterogénica en el corazón.

La respuesta de la proteína fue desplegada hasta regular por Fenólicos palma de aceite en el hígado.

En los hígados de los ratones pertenecientes al grupo de la dieta aterogénica el tratamiento, los genes involucrados en la respuesta de la proteína se desarrolló fueron hasta reguladas (Figura 7), compuestos fenólicos del aceite de palma en comparación con el control de la dieta aterogénica group. Down regulación de los genes involucrados en la presentación de antígenos endógenos, metabolismo de los ácidos grasos, la actividad arilsulfatasa, NADH deshidrogenasa (ubiquinona) la actividad y la actividad oxidoreductasa, también se observaron, lo que indica una baja regulación de la respuesta inflamatoria y la producción de energía.

Hasta regulados los genes que participan en la respuesta de la proteína desplegada incluyen Herpud1, Tra1 y VCP. Se desarrolló la proteína de respuesta puede ser promovida por la acumulación de proteínas desplegadas en el retículo endoplasmático y constituye un mecanismo para reducir esta carga. Se reduce agudamente traducción de nuevas proteínas, seguido por el aumento de expresión de chaperones para ayudar plegamiento de proteínas existentes y la eliminación mejorada de las proteínas que no puede ser replegada. Endoplásmico genes de estrés del retículo de respuesta se ha sugerido que sea una respuesta de protección a los daños desplegamiento de la proteína o proteínas resultantes de las señales de estrés celular. En consecuencia, disminución de la expresión de Herpud1were informado de que se encontró en las muestras de pacientes con cáncer de próstata. Por lo tanto, el aceite de palma fenólicos pueden ayudar a reducir la cantidad de proteínas dañadas causadas por la dieta aterogénica en el hígado y por lo tanto disminuir su volumen de negocios y de la carga metabólica.

Otro gen interesante que se encuentra regulada fue Keap1, que fue el regulado por la dieta aterogénica, pero hasta regulada por compuestos

fenólicos del aceite de palma. Keap1 es un inhibidor de Nrf2, que normalmente secuestra Nrf2 en el citoplasma. En situaciones de estrés oxidativo, los residuos de cisteína de Keap1 se oxidan y Nrf2 migra al núcleo para activar las enzimas de fase II antioxidantes. De particular interés, KIAA0132, un homólogo humano de Keap1, fue reglamentado por el ter-butilhidroquinona (TBHQ), un potente inductor de enzimas de fase II de desintoxicación a través de la activación del elemento de respuesta antioxidante (ARE). Putativo Nrf2 sitios de unión en la región 5' de acompañamiento de KIAA0132 también indican que la transcripción de KIAA0132 puede ser aumentado por el factor de transcripción que ella secuestra, y por tanto el efecto que esta información puede tener como objetivo mantener en equilibrio la expresión de los genes SON impulsadas.

Down-regulación de genes implicados en la presentación de antígenos endógenos, tales como H2-T23, T10-H2, Cd59a andMug1 puede ser un mecanismo por el cual compuestos fenólicos del aceite de palma a reducir la inflamación provocada por la dieta aterogénica. Los genes que participan en el metabolismo de los ácidos grasos eran también las reguladas, incluyendo CPT2, PEGR, Acas2, FADS2, Abcd3 y ABCG2. FADS2 codifica la enzima limitante en la síntesis de cadena larga de ácidos grasos poliinsaturados. Esta función incluye la síntesis de ácido araquidónico que se necesita para la síntesis de los eicosanoides biomediators que juegan un papel central en la señalización celular, la regulación cardiovascular, la inflamación y la coagulación sanguínea.

Down-regulación de la presentación de antígenos en el bazo implica que el aceite de palma Fenólicos atenuada la respuesta inflamatoria.

En comparación con el grupo de dieta aterogénica de control, los genes regulados hasta en el bazo de los ratones del grupo de la dieta aterogénica el tratamiento son los que participan en el metabolismo de carbohidratos, el metabolismo de la glucosa, el metabolismo del glutatión, así como la organización del citoesqueleto y de la biogénesis. Los genes que el regulado por compuestos fenólicos del aceite de palma en el bazo de los ratones están involucrados en la presentación de antígenos (Figura 8), la apoptosis, señalización del receptor de células B, la respuesta de la defensa, los genes específicos de tejidos sanguíneos y linfáticos, la biosíntesis del grupo hemo, la respuesta inmune, la regulación de la apoptosis, T activación y diferenciación celular, así como la señalización de células T del receptor.

Transcetolasa (TKT), que controla la rama no oxidativa de la vía pentosa fosfato, proporciona NADPH para la biosíntesis y el poder reductor de los sistemas antioxidantes de varios [82]. Fue hasta reguladas en el bazo por compuestos fenólicos del aceite de palma, junto con la glucosa-6-fosfato (ligada al cromosoma X) (G6pdx) y fosfogluconato deshidrogenasa (PGD), todos los cuales están involucrados en la vía pentosa fosfato. Los productos de la vía del fosfato de pentosa son importantes para la biosíntesis de purina y para estimular las vías antioxidantes de respuesta en conjunción con la acción de antioxidantes fenólicos. Esto también puede explicar la sobre regulación de los genes antioxidantes incluyendo Mgst1, Mgst2, GSR y GSTM1 en el bazo por los compuestos fenólicos del aceite de palma. Además, los genes que codifican stefins (Stfa1, Stfa2) fueron reguladas también. Estos cistatinas son inhibidores naturales de catepsinas cisteína, que han sido implicados en la presentación de antígenos y la inflamación. Además, ANXA2, un inhibidor de la fosfolipasa, fue hasta reguladas. Anexina A2 es una proteína

pleiotrópico que ha sido propuesto para funcionar dentro de la célula en la clasificación de endosomas y fuera de la célula en anti-coagulant reactions.

Los genes que codifican moléculas de MHC como H2 y H2-Ab1 EB1- que han sido implicados en la aterosclerosis, se redujeron regulado en el bazo, lo que sugiere que los compuestos fenólicos del aceite de palma fueron capaces de atenuar la respuesta inflamatoria provocada por la dieta aterogénica. Otros genes de MHC de las reguladas incluyen H2-Aa, Bf-H2, H2 DMA, H2 DMb2, Ea-H2, el H2-P6, P7-H2, el H2-T9, T10-H2, H2 y H2 T17-T23-. Los macrófagos activados y células musculares lisas expresan antígenos MHC II como el HLA-DR, que les permiten presentar antígenos a los linfocitos T, que causan la aterosclerosis. Además, la expresión de MHC II es también central en la regulación inmune mediada por células T las enfermedades autoinmunes.

La expresión génica de moléculas MHC II se transcripcionalmente regulada por la clase II activador transcripcional (CIITA o C2ta). CIITA activa la expresión de MHC II en todos los tipos de profesionales presentadoras de antígeno células (macrófagos, células dendríticas, linfocitos B), de los cuales las células dendríticas son los más potentes entre los tres. El interferón- γ reprime la síntesis de colágeno y aumenta la expresión de moléculas MHC II en células del músculo liso aórtico a través CIITA, contribuyendo a la aterosclerosis. En línea con la baja regulación de los complejos mayores de histocompatibilidad, el gen C2ta se había reducido regulado en este estudio (Figura 8). Esto es similar a los efectos de las estatinas, que son muy utilizados en el tratamiento de enfermedades cardiovasculares no sólo debido a su efecto terapéutico en la reducción de los niveles de colesterol, sino

también en la disminución de la expresión de MHC II genes, en whichC2ta se ha demostrado como un objetivo.

El receptor CCR7 presente en la superficie de las células linfoides secundarios, las funciones para atraer a las células dendríticas que migran a los órganos linfoides secundarios para presentar los antígenos para activar las células T vírgenes. Un mecanismo de anti-inflamación por los antioxidantes es a través de la modulación de la inducción de citoquinas durante la inflamación. En esta línea, citocinas y receptores de citoquinas como la CCL5, CCL19 y CCR7 se redujeron regulado por los compuestos fenólicos del aceite de palma en este estudio. Además, los marcadores antigénicos como Cd3d, Cd24a, Cd59b, CD72, CD79a, Cd79b, CD83 andCd86 se redujeron regulado. Estos marcadores están presentes en las células dendríticas e interactuar con contra-receptores en las células T para mejorar la co-estimulación y la adherencia. CD83 y CD86 son marcadores específicos de células dendríticas maduras, que están regulados por el estrés oxidativo a través de un mecanismo de NF-kB dependiente. La baja regulación de los genes MHC II y los genes que codifican los marcadores antigénicos por lo tanto sugiere que los compuestos fenólicos del aceite de palma suprime la respuesta inflamatoria asociada con la dieta aterogénica, y esto puede representar un mecanismo por el cual compuestos fenólicos del aceite de palma mejorar la aterosclerosis.

Los genes antioxidantes fueron regulados por el Fenólico palma aceitera en el corazón.

En los corazones de los ratones, los genes hasta reguladas por compuestos fenólicos del aceite de palma son los que participan en el estrés oxidativo (Figura 9), el ejercicio circadiano y el montaje

nucleosoma. Abajo de los genes regulados por el otro, están implicados en el transporte de electrones y señalización, así como la proliferación y migración celular.

Hasta regulados los genes que participan en las actividades antioxidantes incluyen Mgst1 y GPX1. Estos genes antioxidantes son esenciales en la detoxificación de carcinógenos y la compactación de las especies reactivas del oxígeno. Fstl1 o TSC 36-, que se ha demostrado que inhibe la proliferación de células musculares lisas vasculares in vitro e in vivo siguiente estimulación del TGF- β , era hasta reguladas también. Abajo de los genes regulados por el contrario, están involucrados en el transporte de electrones y la señalización. Los genes involucrados en la proliferación celular y la migración (que han sido implicados en la aterosclerosis), tales como EGF, LTBP4, Smtn, VTN y Lgals4 se redujeron reguladas también. ALAS2, un gen que es específico de células rojas, era también el regulado. Esto está en contraste con la observación de que las dietas aterogénicas hasta reguladas genes implicados en la biosíntesis del grupo hemo, lo cual indica, además, que los compuestos fenólicos del aceite de palma disminuyó el volumen de negocios del grupo hemo causada por la dieta aterogénica y así funcionó para reducir el estrés oxidativo en el corazón.

La comparación de los genes cambian significativamente por la dieta aterogénica y compuestos fenólicos del aceite de palma.

Con el fin de evaluar la forma en compuestos fenólicos del aceite de palma afectada genes modificados por la dieta aterogénica, los genes cambiado significativamente por la dieta aterogénica se cruza con los genes cambiado de manera significativa por el aceite de palma compuestos fenólicos en el módulo de dieta aterogénica para obtener

un conjunto de genes que fueron regulados de manera significativa tanto por factores (dieta aterogénica y compuestos fenólicos del aceite de palma). Esta comparación se da en el archivo adicional 7. Los porcentajes de los genes que son regulados diferencialmente por ambos factores en términos de dirección se calcularon luego, con los resultados mostrados en la Figura 10. Una mayoría ($> 50\%$) de los genes regulados por fenólicos del aceite de palma en los diferentes órganos mostraron una diferencia en la dirección de regulación cuando se compara con la dieta aterogénica. El mayor porcentaje de cambio se encuentra en el hígado, mientras que el menor porcentaje de cambio se encuentra en el bazo. La figura 11 muestra un diagrama para comparar la dirección veces el cambio de genes cambiado significativamente por la dieta aterogénica y compuestos fenólicos del aceite de palma, utilizando el hígado como un ejemplo. Sin modificar los cambios son los genes que muestran la misma dirección de la regulación de la dieta aterogénica y compuestos fenólicos del aceite de palma mientras que los genes modificados mostraron una dirección opuesta a la regulación de los dos factores. El porcentaje de los genes modificados se calculó dividiendo la cantidad de genes que cambió en términos de dirección de regulación con el número total de genes cambiado significativamente por ambos factores.

ND + DW indica dieta normal + agua destilada, AD + DW indica dieta aterogénica + agua destilada y AD + OPP indica dieta aterogénica + compuestos fenólicos del aceite de palma. Los valores de los cambios veces se representan con un color azul-negro-amarillo (de negativo a positivo) el esquema de color. El | Puntuación diferencial | para todos los genes es mayor de 20, lo que equivale a un valor de P menor de 0,01.

En tiempo real QRT-PCR de validación.

Para confirmar los resultados de microarrays, los niveles de expresión de los ocho genes diana (Tabla 3) se midieron utilizando cuantitativa en tiempo real de transcripción inversa-reacción en cadena de la polimerasa (QRT-PCR). Los dos primeros genes diana se encontró que ser cambiado por fenólicos del aceite de palma en el módulo de dieta normal (primera comparación). Para el módulo de dieta aterogénica, como el foco de este estudio fue más que la identificación de los cambios causados por compuestos fenólicos del aceite de palma en vez de la dieta aterogénica, los otros seis genes diana elegidas en tiempo real QRT-PCR eran de la tercera comparación (dieta aterogénica + compuestos fenólicos del aceite de palma: la dieta aterogénica + agua destilada). Los genes fueron elegidos en base a sus puntuaciones diferenciales, en el que los genes más significativamente hasta reguladas y regulado a la baja en cada uno de los órganos prueba fueron seleccionados.

Tabla 3: Los genes seleccionados para los experimentos de validación en tiempo real QRT-PCR

Organo	Simbolo	Definicion	Adhesión	Ensayo de identificacion
Higado	Cyp 3 ^a 11	Mus musculus del citocromo P450 de la familia, 3, subfamilia A, polipéptido 11	NM_007818	Mm00731567_m1
Hígado	Hmgosl	Mus musculus 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A sintetasa 1	NM_145942	Mm00524111_m1
Hígado	Herpudl	Mus musculus ubiquitina-como dominio miembro de 1	NM_022331	Mm00445600_m1
Hígado	Grasas 2	Mus musculus desaturasa de ácidos grasos 2	NM_019699	Mm00517221_m1
Bazo	Anxa	Mus musculus anMunexin A2	NM_007585	Mm00500307_m1

Bazo	Cfb	Mus musculus histocompatibilidad 2, componente del complemento factor B	NM_008198	Mm00433909_m1
Corazón	Fsll	Mus musculus follistatina-como un	NM_008047	Mm00433371_m1
Corazón	Alas 2	Mus musculus aminolevulínico sintasa de ácidos 2, eritroide	NM_009653	Mm00802083_m1
Todo	Sfrs9*	Mus musculus factor de empalme, la arginina / serina ricos 9	NM_025573	Mm00470546_m1
Todo	Guhl*	Mus musculus guanilato quinasa 1	NM_008193	Mm00433888_m1
Todo	Hmrpab*	Mus musculus heterogénea nuclear ribonucleoprotein A / B	NM_010448	Mm00468938_m1

Organo definición de símbolo de adhesión de ensayo ID.

Hígado Cyp3a11 Mus musculus del citocromo P450 de la familia, 3, subfamilia A, polipéptido 11 NM_007818 Mm00731567_m1.

Hígado Hmgcs1 Mus musculus 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A sintetasa 1 NM_145942 Mm00524111_m1.

Estos genes también estaban presentes en los GenMAPPs y ontologías de genes identificados como cambiado de manera significativa por el software GenMAPP. Estos genes también mostraron niveles de detección de 1,0000 en el control y los grupos de tratamiento, lo que indica que se expresaron de manera significativa en ambos grupos. Además, los genes elegidos fueron también presente como transcripciones de empalme individuales en los microarrays utilizados. La razón de este criterio de selección fue

minimizar discordancia entre las dos técnicas de perfiles de expresión génica como las diferencias en los diseños de sonda entre micromatrices y ensayos TaqMan podrían resultar en la detección de variantes de empalme adicionales. Finalmente, todos los ensayos TaqMan seleccionados tenían sufijos de M1, que indican que las sondas fueron diseñados a través de uniones de empalme, y evitaría la detección de ADN genómico.

Los niveles de expresión de los genes diana se normalizaron a la media geométrica de tres genes de limpieza, y Sfrs9 Guk1 y Hnrpab. Estos genes fueron elegidos como se muestra para ser estables a través de los datos de microarrays obtenidos previamente. Eucariotas 18S rRNA de control endógeno también fue probado junto con los tres genes de la casa en experimentos preliminares, y su estabilidad se determinaron utilizando el software geNorm. Sin embargo, este gen se encontró que era el menos estable de los cuatro genes de limpieza ensayados y se dejó caer así aún más como un control endógeno (datos no presentados).

Cambios en la expresión de plegado para cada gen cuantificó por el software basado en los QBase en tiempo real QRT-PCR datos obtenidos, junto con las determinadas por los experimentos de microarrays anteriores, se muestran en la Figura 12A. La dirección y la magnitud de los cambios veces obtenidos a partir del tiempo real QRT-PCR técnica eran comparables a los obtenidos a partir de la técnica de microarrays. Como se muestra en la figura 12B, la correlación de los cambios veces obtenidos por las dos técnicas de perfiles de expresión génica fue alta ($R^2 = 0,9877$), con lo que la validación de los datos de microarrays obtenidos.

Perfiles de citoquinas en suero Compatible con Vivo Efectos antiinflamatorios de los compuestos fenólicos de Palma de Aceite.

Perfiles Multiplex citoquinas en muestras de suero se llevó a cabo utilizando el sistema de suspensión de Bio-Plex Array (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA), que es un sistema de detección de proteínas micropelleta y basado en flujo basado en la tecnología Luminex xMAP, disponible en el Medical Centro de Biotecnología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Malaya. El ratón de citoquinas Bio-Plex 23-Plex citoquinas Grupo (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA), que incluyó anticuerpos conjugados con perlas de 23 tipos de citoquinas de ratón, también se utilizó. Las citoquinas presentes en este panel incluyen IL-1 α , IL-1 β , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10, IL-12 (p40), IL-12 (p70), IL-13, IL-17, eotaxina, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , KC, MCP-1 (MCAF), MIP-1 α , MIP-1 β , RANTES y TNF- α .

El experimento se llevó a cabo de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Cada muestra de suero (n = 6) fue probado en los duplicados. Los datos fueron analizados utilizando el Administrador de versiones de Bio-Plex software 4.0 (Bio-Rad Laboratorios, Hercules, CA). Generación de las curvas de calibración, con un promedio de duplicados lecturas de fluorescencia de cada muestra de suero, la sustracción de fondo con el blanco y el cálculo de la concentración de cada uno de citoquinas se llevaron a cabo por el software Administrador de Bio-Plex. Las lecturas de concentración promedio fueron exportados a Microsoft Excel para el análisis estadístico, en el que el estudiante no apareado de dos colas t-test fue utilizado. Las diferencias con la prueba t y los valores de p inferiores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos.

Para el ensayo de TP-FCR, ácido gálico se preparó en un rango de 0 a 2000 mg / ml para generar la curva estándar. Para el análisis de suero, 15 l de etanol al 100% se añadió a 15 l de cada muestra de suero con el fin de precipitar las macromoléculas a cabo. La mezcla fue agitada a continuación durante dos minutos y se centrifuga a 1100 xg durante cinco minutos. El sobrenadante claro se recogió a continuación, para el análisis. Una mezcla maestra que contiene 40 l de agua destilada y 4 l de Folin-Ciocalteu para cada reacción se lleva a cabo se preparó. Esta mezcla fue maestro de alícuotas a continuación, en una microplaca de fondo transparente de 96 pocillos plana. La microplaca se leyó a una absorbancia de 765 nm. 2 l de muestra o diluyente ácido gálico estándar se pipeteó a continuación, en cada pocillo, seguido de 20 l de 15% w / v de carbonato de disodio (Na_2CO_3). La microplaca se agitó luego a la máxima intensidad durante 10 segundos y se incubaron a temperatura ambiente durante 2 horas. Se leyó la absorbancia a 765 nm. El $\Delta A_{765\text{nm}}$ y la concentración de equivalente ácido gálico para cada muestra se calculó sobre la base de la curva estándar obtenida.

Para el ensayo FRAP, sulfato ferroso heptahidratado ($\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) se preparó en un rango de 0 a 2000 mol / l para generar la curva estándar. Las soluciones A, B y C se prepararon a continuación. Solución A. Compuesta de 300 mM de tampón acetato de pH (C₂H₃NaO₂·3H₂O) 3,6 en v / v 16% de ácido acético (C₂H₄O₂) Solución B compuesto por 10 mM de 2,4,6,-tri (2-piridil)-s-triazina (TPTZ) una solución en 40 mM de ácido clorhídrico (HCl). Solución C compuesta por 20 mM de cloruro férrico hexahidratado ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) disolución en agua destilada. El reactivo de color paja FRAP se preparó entonces mezclando 25 ml de solución A, 2,5 ml de solución B y 2,5 ml de Solución Se C se mantuvo luego en un baño de agua a 37 ° C. 180 l de reactivo FRAP fue alícuotas luego en una microplaca de

fondo transparente de 96 pocillos plana. La microplaca se leyó a una absorbancia de 593 nm. 18 l de muestra o diluyente $\text{FeSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ estándar se pipeteó a continuación en cada pocillo. La microplaca se agitó luego a la máxima intensidad durante 10 segundos y se incubaron a 37 ° C durante 10 minutos. La absorbancia se leyó a 593 nm. El $\Delta A_{593\text{nm}}$ y la concentración de Trolox equivalente para cada muestra se calculó sobre la base de la curva estándar obtenida.

Para el ensayo DPPH, Trolox se preparó en un rango de 0 a 500 mmol / l para generar la curva estándar. Para muestras de suero, 15 l de etanol al 100% se añadió a 15 l de cada muestra de suero con el fin de precipitar las macromoléculas a cabo. La mezcla fue agitada a continuación durante 2 minutos y se centrifuga a 1100 xg durante 5 minutos. El sobrenadante claro se recogió a continuación, para el análisis. 0,2 mmol / l DPPH se preparó en el 50% v / v de etanol. 95 l de esta solución de DPPH fue alícuotas luego en una microplaca de fondo transparente de 96 pocillos plana. La microplaca se leyó a una absorbancia de 515 nm. 5 l de muestra o diluyente Trolox estándar se pipeteó a continuación, en cada pocillo. La microplaca se agitó luego a la máxima intensidad durante 10 segundos y se incubaron a temperatura ambiente durante 10 minutos. La absorbancia se leyó a 515 nm. El $\Delta A_{515\text{nm}}$ y la concentración de Trolox equivalente para cada muestra se calculó sobre la base de la curva estándar obtenida.

Para el ensayo TEAC, un 7 mM de 2,2 '-azinobis (3-etilbenzotiazolina-6-sulfónico (ABTS) y una solución de persulfato dipotásico 2,45 mM ($\text{K}_2\text{O}_8\text{S}_2$) solución se prepararon primero en agua destilada cada uno. El reactivo ABTS fue entonces preparada mezclando 25 ml de solución ABTS con 12,5 ml de solución $\text{K}_2\text{O}_8\text{S}_2$ y se mantiene en la oscuridad durante 16 horas a temperatura ambiente para producir una solución de color verde oscuro. El día siguiente, Trolox se preparó en

un rango de 0 a 200 mmol / L a generar la curva estándar. 180 l de reactivo ABTS se tomaron alícuotas a continuación, en una clara microplaca de 96 pocillos de fondo plano. La microplaca se leyó a una absorbancia de 734 nm. 18 l de muestra o diluyente Trolox estándar se pipeteó a continuación, en cada pocillo. El microplaca se agitó entonces una

Para el análisis de suero antioxidante, las curvas de calibración obtenidas para los cuatro ensayos realizados tenían valores de $R^2 > 0.9$ (datos no presentados). No hay cambios significativos fueron causadas por compuestos fenólicos del aceite de palma en el módulo de la dieta normal (Figura 14), y esto fue muy inesperado. Sin embargo, hay que señalar que la administración de una fuente disponible comercialmente de fenólicos de la aceituna (Olivenöl Livin') derivados de alpechín también no aumentó el estado de plasma antioxidante total, aunque se extrajo sangre una hora después de la ingestión de la preparación para el análisis, de forma similar a los estudios previos llevados a cabo en el extracto de aceituna de las aguas residuales de petróleo y los suplementos de hoja de olivo. La falta de efecto sobre la capacidad antioxidante total observada se interpreta en términos de concentraciones más bajas posibles de fenólicos de la aceituna, en comparación con los antioxidantes endógenos. Esto también puede ser el caso de compuestos fenólicos del aceite de palma.

El análisis llevado a cabo antioxidante en las muestras de suero mostraron que para el grupo de dieta de control aterogénico, hubo una disminución significativa en la capacidad antioxidante en comparación con ratones que recibieron la dieta normal, lo que indica una tensión superior oxidativo en ratones que recibieron la dieta aterogénica (Figura 14). Esto es similar a las observaciones realizadas por los

estudios anteriores. El grupo de dieta aterogénica tratamiento por otro lado, mostraron capacidad antioxidante casi similar cuando se compara con ratones que recibieron la dieta normal, lo que indica que la resistencia antioxidante de ratones suplementados con compuestos fenólicos del aceite de palma era todavía alta aunque también se les dio la dieta aterogénica. Esto implica además que compuestos fenólicos del aceite de palma restaurado la capacidad antioxidante de los ratones que recibieron la dieta aterogénica, y está en consonancia con los cambios de expresión génica observados en los principales órganos de los ratones, en los que los genes antioxidantes fueron reguladas.

Como resumen, se encontró que los fenoles del aceite de palma hasta reguladas oxidación graso beta ácido y hacia abajo-regulada la biosíntesis del colesterol en el hígado de ratones que recibieron la dieta normal. Esto podría explicar el ligero retraso en el aumento de peso causado por el extracto y, además, implica la aplicación de los compuestos fenólicos del aceite de palma en la promoción de la pérdida de peso y prevenir la obesidad. La administración de la dieta aterogénica aumento de la proliferación celular y la cifra de negocios en los principales órganos de los ratones estudiados, incluyendo el hígado, el bazo y el corazón. Un aumento de la ingesta de grasas y colesterol causado un aumento de la circulación y la utilización de los metabolitos respectivos en estos órganos, que además inducida por estrés oxidativo, inflamación, daño, la proliferación celular y la regeneración de tejidos para compensar la carga metabólica mayor, especialmente en el hígado. Entre los genes que se encuentran regulados por la dieta aterogénica, era más evidente que las relacionadas con la pro-inflamatoria TNF-fueron hasta reguladas, mientras que los relacionados con la TGFb anti-inflamatorio se redujeron regulado, especialmente en el bazo y el corazón. Por otro

lado, aceite de palma fenólicos mostró signos de atenuar los efectos de la dieta aterogénica. Este extracto de mayor respuesta a proteínas desplegadas en los hígados de los ratones, lo cual es importante en la eliminación de proteínas mal plegadas, mientras que atenúa la presentación de antígenos y el procesamiento en el bazo de los ratones, similares a los efectos de las estatinas. Compuestos fenólicos del aceite de palma también aumentó la expresión de genes antioxidantes en el corazón de estos ratones. Una mayoría (> 50%) de los genes regulados por fenólicos del aceite de palma en los diferentes órganos mostraron una diferencia en la dirección de regulación cuando se compara con la dieta aterogénica.

A pesar de que el hecho de que los compuestos fenólicos del aceite de palma no altera significativamente el peso corporal y del hígado, así como la bioquímica clínica y hematología de los ratones de la dieta aterogénica, el perfil de citoquinas y análisis antioxidante en muestras de sangre de ratón suero lograron confirmar la in vivo contra la - inflamatorio y antioxidante efectos del extracto. En contraste con los efectos de compuestos fenólicos del aceite de palma que los genes regulados por el colesterol en la biosíntesis de los ratones alimentados con la dieta normal, el extracto no causó una reducción adicional en este grupo de genes. Esto tenía sentido, como la administración de la dieta aterogénica la biosíntesis del colesterol ya las reguladas, y por lo tanto más abajo-regulación de la vía sería inútil para prevenir la aterosclerosis. Por otro lado, compuestos fenólicos del aceite de palma actuó como un agente anti-inflamatorio y un antioxidante en ratones que recibieron la dieta aterogénica para prevenir el estrés oxidativo causado por la dieta. Estos hallazgos sugieren que compuestos fenólicos del aceite de palma se puede utilizar para superar los efectos de una dieta aterogénica y además implica el

potencial de este extracto como un agente quimiopreventivo para la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

Generalmente, la composición de acuerdo con la presente invención puede prepararse de diversas formas adecuadas para administración directa o por vía oral para los fines de salud como se discutió anteriormente en las secciones anteriores.

Por otro lado, aceite de palma fenólicos mostró signos de atenuar los efectos de la dieta aterogénica. Este extracto de mayor respuesta a proteínas desplegadas en los hígados de los ratones, lo cual es importante en la eliminación de proteínas mal plegadas, mientras que atenúa la presentación de antígenos y el procesamiento en el bazo de los ratones, similares a los efectos de las estatinas. Compuestos fenólicos del aceite de palma también aumentó la expresión de genes antioxidantes en el corazón de estos ratones. Una mayoría (> 50%) de los genes regulados por fenólicos del aceite de palma en los diferentes órganos mostraron una diferencia en la dirección de regulación cuando se compara con la dieta aterogénica.

A pesar de que el hecho de que los compuestos fenólicos del aceite de palma no altera significativamente el peso corporal y del hígado, así como la bioquímica clínica y hematología de los ratones de la dieta aterogénica, el perfil de citoquinas y análisis antioxidante en muestras de sangre de ratón suero lograron confirmar la in vivo contra la - inflamatorio y antioxidante efectos del extracto. En contraste con los efectos de compuestos fenólicos del aceite de palma que los genes regulados por el colesterol en la biosíntesis de los ratones alimentados con la dieta normal, el extracto no causó una reducción adicional en este grupo de genes. Esto tenía sentido, como la administración de la dieta aterogénica la biosíntesis del colesterol ya las reguladas, y por lo

tanto más abajo-regulación de la vía sería inútil para prevenir la aterosclerosis. Por otro lado, compuestos fenólicos del aceite de palma actuó como un agente anti-inflamatorio y un antioxidante en ratones que recibieron la dieta aterogénica para prevenir el estrés oxidativo causado por la dieta. Estos hallazgos sugieren que compuestos fenólicos del aceite de palma se puede utilizar para superar los efectos de una dieta aterogénica y además implica el potencial de este extracto como un agente quimiopreventivo para la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular.

Generalmente, la composición de acuerdo con la presente invención puede prepararse de diversas formas adecuadas para administración directa o por vía oral para los fines de salud como se discutió anteriormente en las secciones anteriores.

Por ejemplo, las composiciones de la presente invención puede proporcionarse en las formas siguientes, pero no limitando a, adecuada para la administración oral que contiene una cantidad predeterminada del extracto; solución o una suspensión en un líquido acuoso o no acuoso, tabletas, cápsulas y similares.

Las composiciones de la invención también se pueden administrar a un humano en una forma de suplemento dietético. Los suplementos dietéticos que incorporan la composición activa se puede preparar mediante la adición de la composición a un alimento en el proceso de preparación del alimento. La composición se añade al alimento en una cantidad seleccionada para suministrar una dosis deseada de la composición para el consumidor de los alimentos.

La composición que comprende los compuestos de acuerdo con la presente invención pueden ser preparados para su utilización en una

cantidad farmacéuticamente eficaz o efectiva nutraceutically, únicamente por sí solo o en combinación con otros agentes o compuestos considerada apropiada por una persona experta en la técnica.

En una realización, las composiciones se pueden administrar en forma de dosis, dentro de un período de tiempo predeterminado, con lo que se puede administrar por ejemplo, pero no limitando a diariamente, semanalmente o mensualmente.

En otra realización, las composiciones pueden adoptar formas convencionales de tratamiento, formulaciones farmacéuticas o suplementos como nutricional.

En una realización, la composición de la presente invención puede ser proporcionada en una forma nutracéutico.

Los expertos en la técnica apreciarán que la invención aquí descrita es susceptible de variaciones y modificaciones distintas a las específicamente descritas. Es de entender que la invención incluye todas estas variaciones y modificaciones. La invención también incluye todas las etapas, características, composiciones y compuestos mencionados o indicados en esta memoria, individual o colectivamente, y cualquiera y todas las combinaciones de cualesquiera dos o más de dichas etapas o características.

REIVINDICACIONES

1. Una composición útil para proporcionar anti-obesidad o propiedades anti-dyslipidemics, en donde dicha composición comprende compuestos fenólicos del aceite de palma.
2. Una composición útil para proporcionar anti-obesidad o propiedades anti-dyslipidemics, en donde dicha composición que comprende extractos de aceite de palma.
3. La composición según la Reivindicación 2 en el que los extractos comprenden compuestos fenólicos del aceite de palma.
4. La composición según la Reivindicación 1 en donde la composición es útil para la prevención de la arteriosclerosis y enfermedades cardiovasculares y enfermedades relacionadas con los mismos.
5. La composición como se reivindica en la composición en la que la Reivindicación 1 es útil para reducir los efectos inflamatorios de una dieta aterogénica.
6. La composición como se reivindica en las Reivindicaciones 1 a 5.
7. La composición como se reivindica en cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 5 donde la composición retrasa la aparición de la obesidad y atenúa la respuesta inflamatoria de la dieta aterogénica, por lo que la composición de las ayudas para suprimir la respuesta inflamatoria por lo tanto aminorar la arteriosclerosis.

8. La composición según la Reivindicación 1 en el que la ganancia de peso composición retrasos o la obesidad evitando así los efectos de la dislipidemia.
9. La composición según la Reivindicación 1 en donde la composición es más útil para inducir la reducción de la biosíntesis del colesterol.
10. La composición según la Reivindicación 1 en donde la composición es aún más útil en la regulación de la oxidación hasta-beta graso ácido.
11. La composición según la Reivindicación 1 en donde la composición es aún más útil en la supresión de grasa en el hígado y la acumulación de grasa visceral por medio de hasta la regulación de la oxidación de los ácidos grasos beta.
12. La composición según la Reivindicación 1 en donde la composición es aún más útil en la prevención de la diabetes.
13. La composición según la Reivindicación 1 en donde la composición es aún más útil en la prevención inducida por el alcohol daño hepático.
14. La composición según la Reivindicación 1 en donde la composición es aún más útil en hasta la regulación de la respuesta desplegada proteína, eliminando así las proteínas que no se puede volver a plegadas.

15. La composición como se reivindica en la composición en la que la Reivindicación 1 es aún más útil en abajo de la regulación presentación de antígenos.
16. La composición según la Reivindicación 1 en donde la composición es aún más útil en la reducción de las proteínas dañadas causadas por la dieta aterogénica.
17. La composición según la Reivindicación 1 en el que el extracto se obtiene a partir de cualquier parte de aceite de palma.
18. La composición según la Reivindicación 1 en el que el extracto se obtiene a partir de licor de aceite de palma vegetación molino.
19. El uso de una cantidad farmacéuticamente aceptable de una composición que comprende un extracto que contiene compuestos fenólicos del aceite de palma en la preparación de un medicamento para el tratamiento y la prevención de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares relacionadas con los mismos en un paciente con necesidad de ello.
20. La composición según la Reivindicación 19 en donde la composición se presenta en forma de dosificación sólida,
21. La composición según la Reivindicación 19 en donde la composición se presenta en forma de dosificación líquida.
22. La composición según la Reivindicación 19 en donde la composición se presenta en forma de solución.

23. La composición según la Reivindicación 19 en donde la composición se presenta en una forma farmacéuticamente eficaz.
24. La composición según la Reivindicación 19 en donde la composición se presenta en forma nutracéutico.
25. La composición según la Reivindicación 19 en donde la composición está en forma complementaria nutricional.
26. La composición según la Reivindicación 19 en donde la composición se presenta en una forma adecuada para administración oral forma dosificación sólida.

RESUMEN

EFFECTOS DE LA OBESIDAD Y ANTI-DISLIPIDEMIA-DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS PALMA ACEITERA EN LA PREVENCIÓN DE ATEROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

Fenoles solubles en agua a partir de la palma aceitera (*Elaeis guineensis*) poseen propiedades antioxidantes importantes y la promoción de la salud. Esta invención se documenta los efectos de la administración de compuestos fenólicos del aceite de palma en ratones, con el objetivo de identificar si estos compuestos poseen significativa anti-obesidad o propiedades anti-dyslipidemics para la prevención de la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. En primer lugar, explorar los cambios de expresión génica causadas por compuestos fenólicos del aceite de palma en los hígados de los ratones que recibieron una dieta normal baja en grasas, en el que los genes de oxidación de ácidos grasos beta fueron hasta reguladas, mientras que cinco genes de la biosíntesis de colesterol se redujeron regulado. Además, la ganancia de peso de los ratones que recibieron aceite de palma fenólicos de palma se retrasó, lo que sugiere que fenólicos del aceite de palma puede jugar un papel en el retraso de la aparición de la obesidad. El uso de microarrays de Illumina, se encontró que la dieta aterogénica causado el estrés oxidativo, regulado hasta la respuesta inflamatoria y el aumento de la facturación de los metabolitos y células en el hígado, el bazo y el corazón. En contraste, hemos encontrado que compuestos fenólicos del aceite de palma mostraron signos de atenuar los efectos de la dieta aterogénica en ratones. El extracto aumentó desdobra respuesta de la proteína en el hígado, mientras que la presentación de antígenos atenuados y el

procesamiento en el bazo. Compuestos fenólicos del aceite de palma también aumentó la expresión de genes antioxidantes en el corazón. Una mayoría de los genes regulados por fenólicos del aceite de palma en los diferentes órganos mostraron una diferencia en la dirección de regulación cuando se compara con la dieta aterogénica.

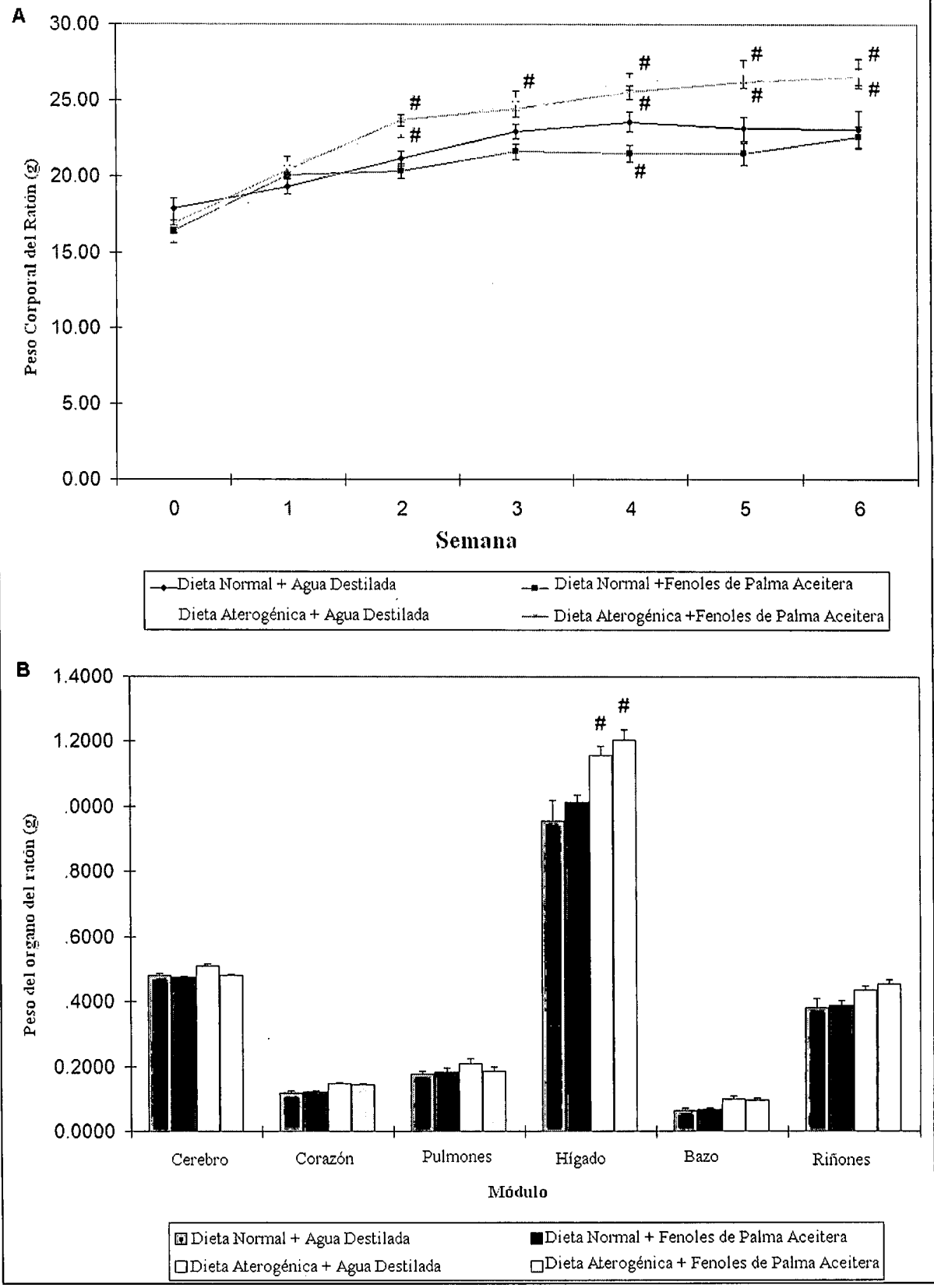


Figura 1
(A) Pesos Corporales. (B) Pesos de los Órganos
- $p < 0.05$ vs. Dieta Normal + Agua Destilada; $n = 10$. Las barras de error indican el Error Estándar de la Media

Beta Oxidación Meta MAPP

Beta Oxidación 1 MAPP

Lpl	-1.11
Gyk	-2
Gk2	1.94
Gpd2	1
Tpt1	3.1
Acas2	1
Acs1	1.68
Acs3	1
Acs4	1
Acs15	1
Acs16	3.31
Crat	1
Cpt1a	1
Chk1	-1.09
Cpt2	1
Slc25a20	1.09
Cpt1b	1.06
Acadvl	1.02
Hadh1	1.3
Hadhb	2.28
Acadl	2
Echs1	1.06
Hadhsc	1.11
Lipc	1
Lipec	1.04
Lipf	1.74
Pnpla2	-1.28

Beta Oxidación 2 MAPP

Acadm	1.32
Echs1	1.06
Hadhsc	1.11
Hadha	1.3
Hadhb	2.28
Acads	1.35

Beta Oxidación 3 MAPF

Echs1	1.06
Acads	1.35
Hadhsc	1.11
Acat1	1.46
Hadha	1.3
Hadhb	2.28
Dld	1.19
Gcdh	1.49

Base de Datos del Gen

Mm-Std_20060628.qdb

Conjunto de Datos de la Expresión

Nombre: NDI

Escala de Color: Dieta Normal-Hígados

Valor del Gen: Dieta Normal- Hígados: Cambio Pliegue

Legenda: Dieta Normal-Hígados

- ☐ Genes Sobreregulados
☒ Genes Infraregulados
☐ No se cumple con los criterios
☐ No encontrado

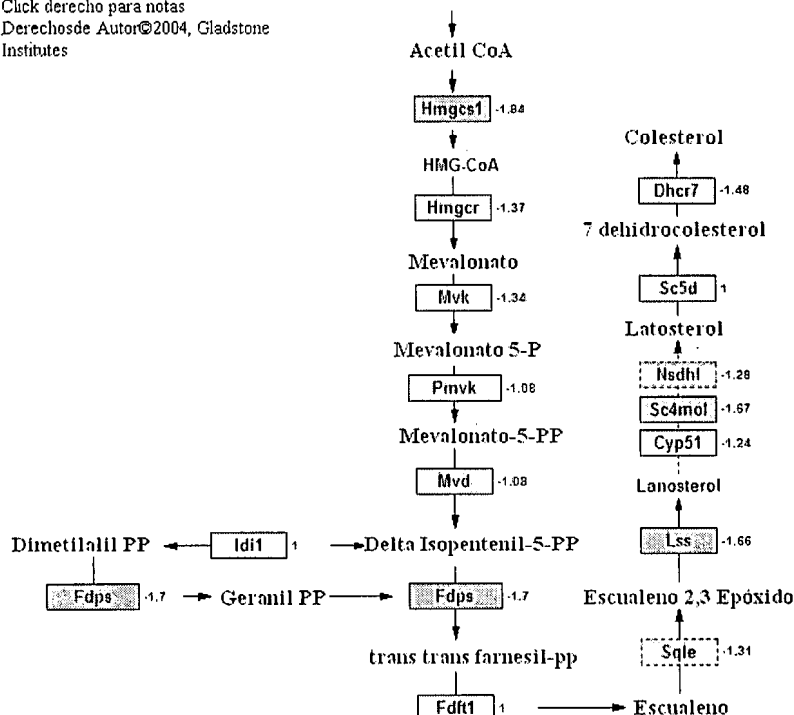
Autor: Charles Redfern, Nathan Salomonis y
Chris Evelo
Mantenido por: Chris Evelo para NuGO
Correo electrónico: mapps@bigcat.uhmanns.nl
Última modificación: Inferida de humanos
http: <http://www.bigcat.uhmanns.nl/mapps/>
Derechos de Autor © Gladstone Institutes y
BIGCaT Bioinformatics

B

Autor: Michael Lieberman y Ned Mantel
Correo electrónico:
genmapp@gladstone.ucsf.edu
Click derecho para notas
Derechos de Autor©2004, Gladstone
Institutes

Biosíntesis de Colesterol

Degradación de Ácido Graso



Base de Datos del Gen

Mm-Std 20060628.qdb

Conjunto de Datos de la Expresión

Nombre: JPL

Escala de Color: Dieta Normal-Hígados

Velocidad del carro: Dieta Normal, Hérédica, Combina

Levenda: Dieta Normal-Hígados

- ☐ Genes Sobreregulados
☐ Genes Infraregulados
☐ No se cumple con los criterios
☐ No encontrado

Figura 2

(A) Genes sobrerregulados en la vía de la beta oxidación del ácido graso del hígado.

(B) Genes infraregulados en la vía de la biosíntesis de colesterol del hígado.

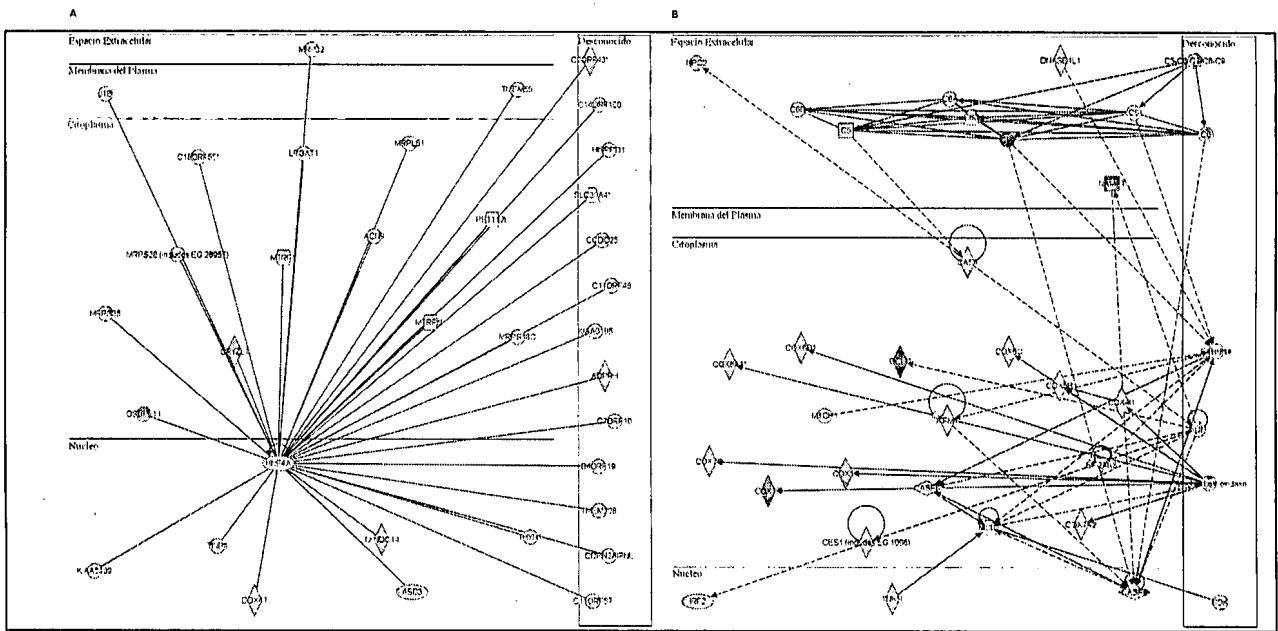
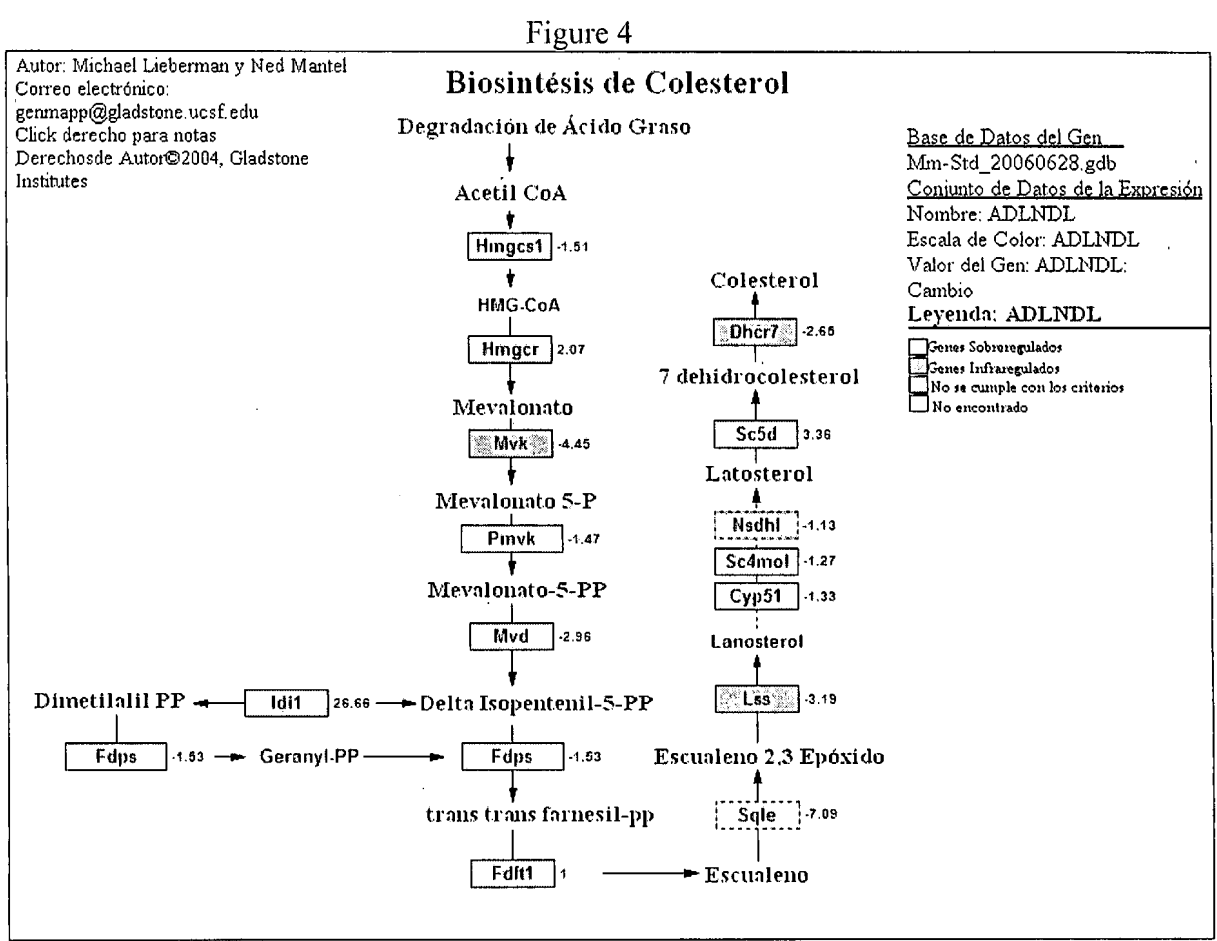


Figura 3
(A) Los genes sobre regulados se ligan al *Hnf4a*, el cual es un factor nuclear involucrado en la diferenciación de hepatocitos
(B) Los genes sobre regulados incluyen las citocromo c oxidadas, las caspasas y los genes complementarios, los cuales están involucrados en la muerte celular mediante la apoptosis.



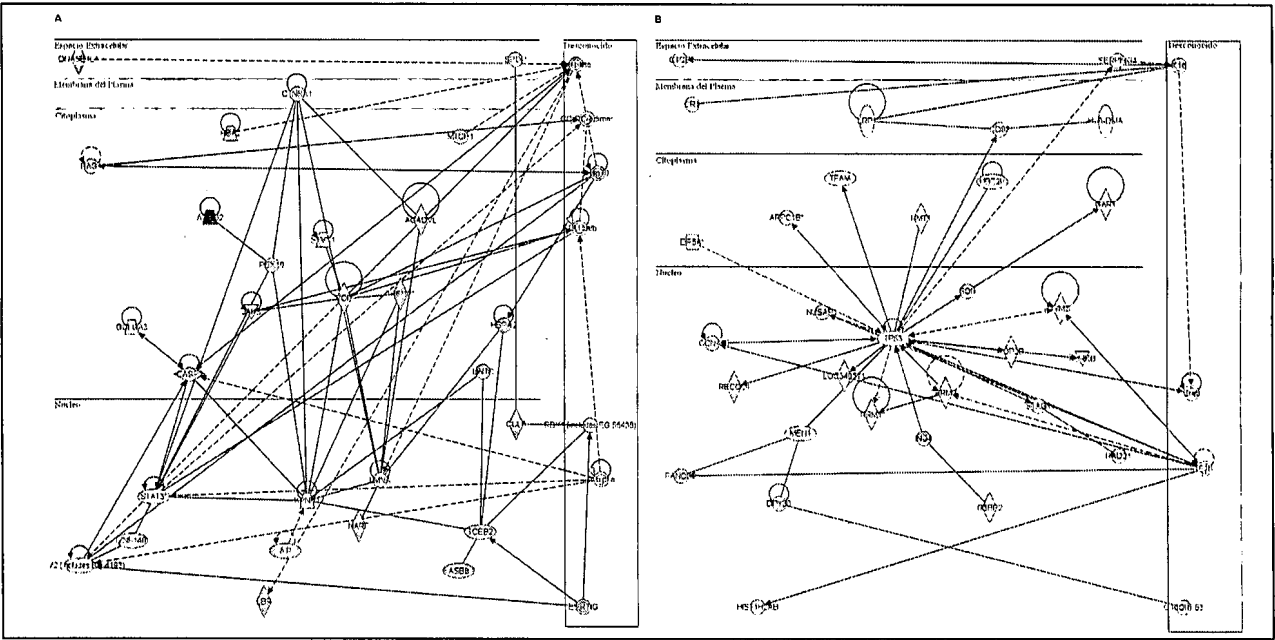


Figura 5
(A) Genes sobre regulados en la red *Stat3* network.
(B) Genes infraregulados en la red *TP53*.

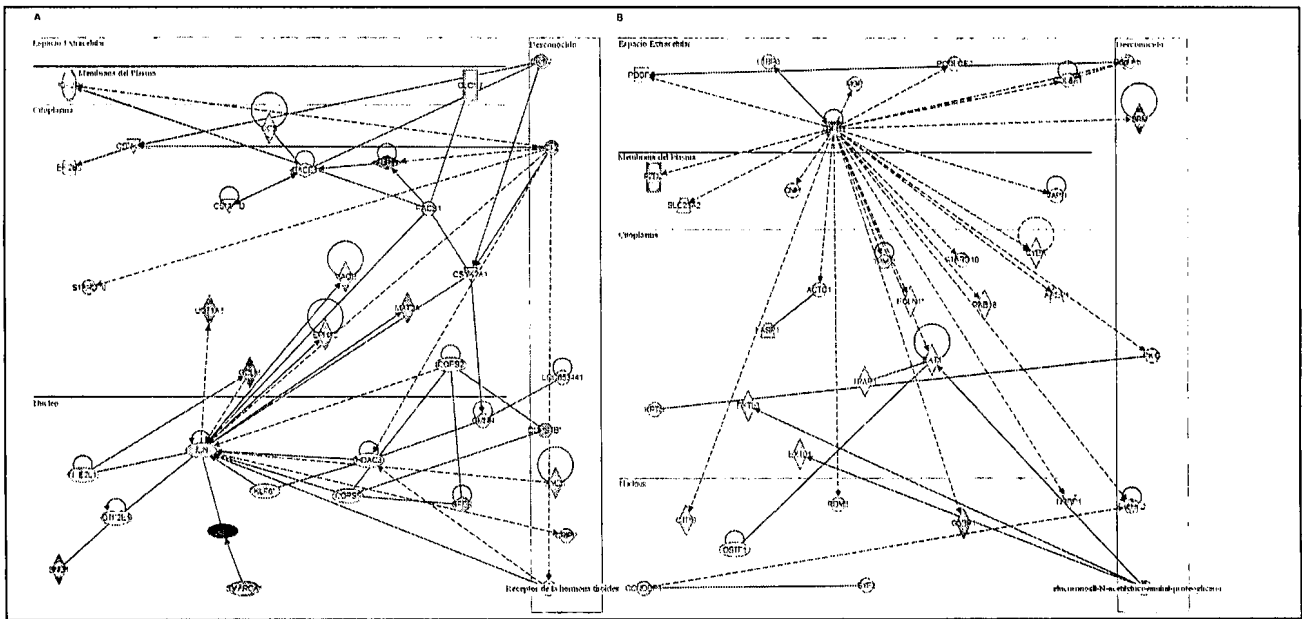


Figura 6
(A) Genes sobre regulados en la cadena *Jun*.
(B) Genes infraregulados en la cadena *Tgfb1*.

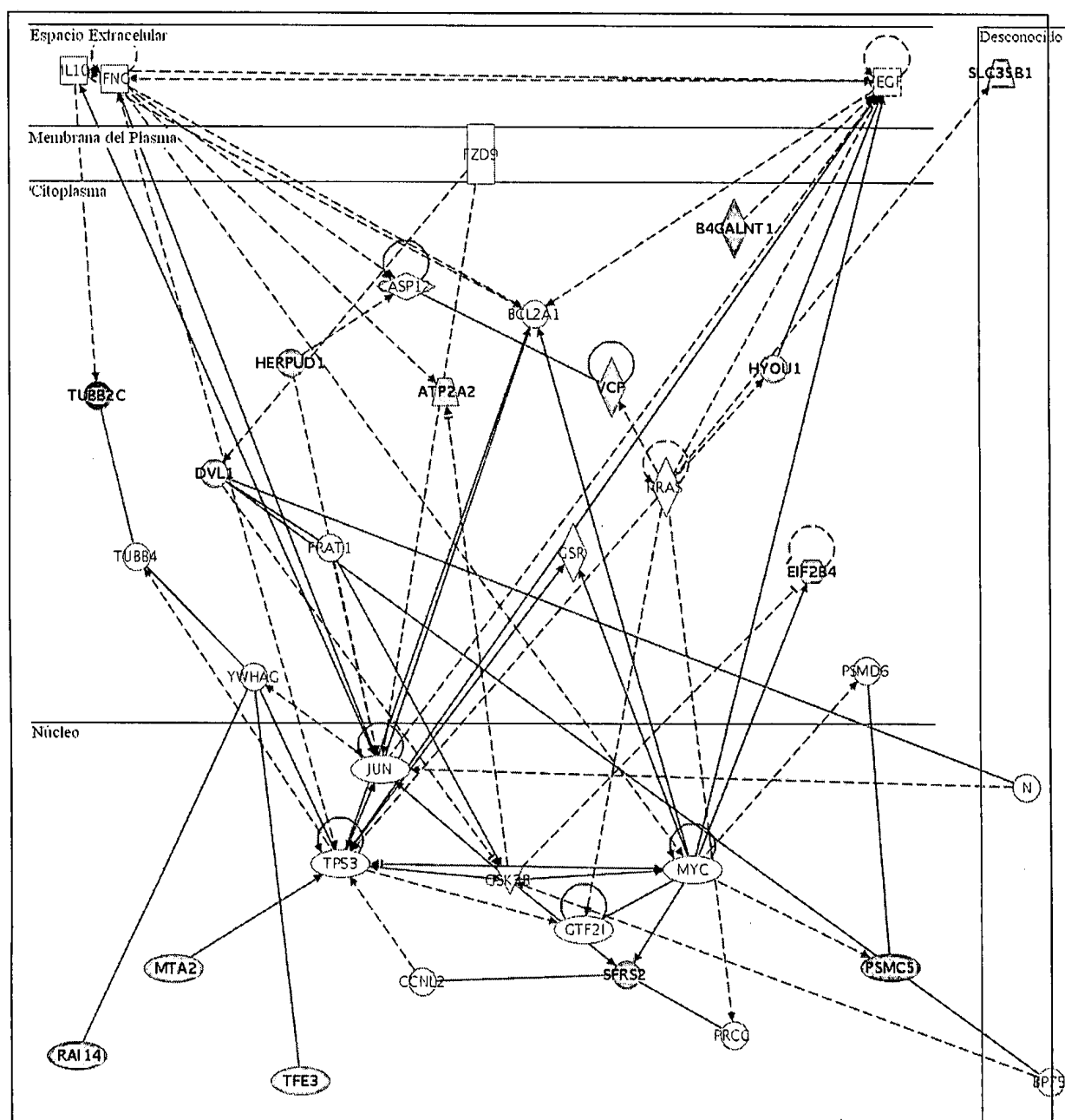


Figura 7

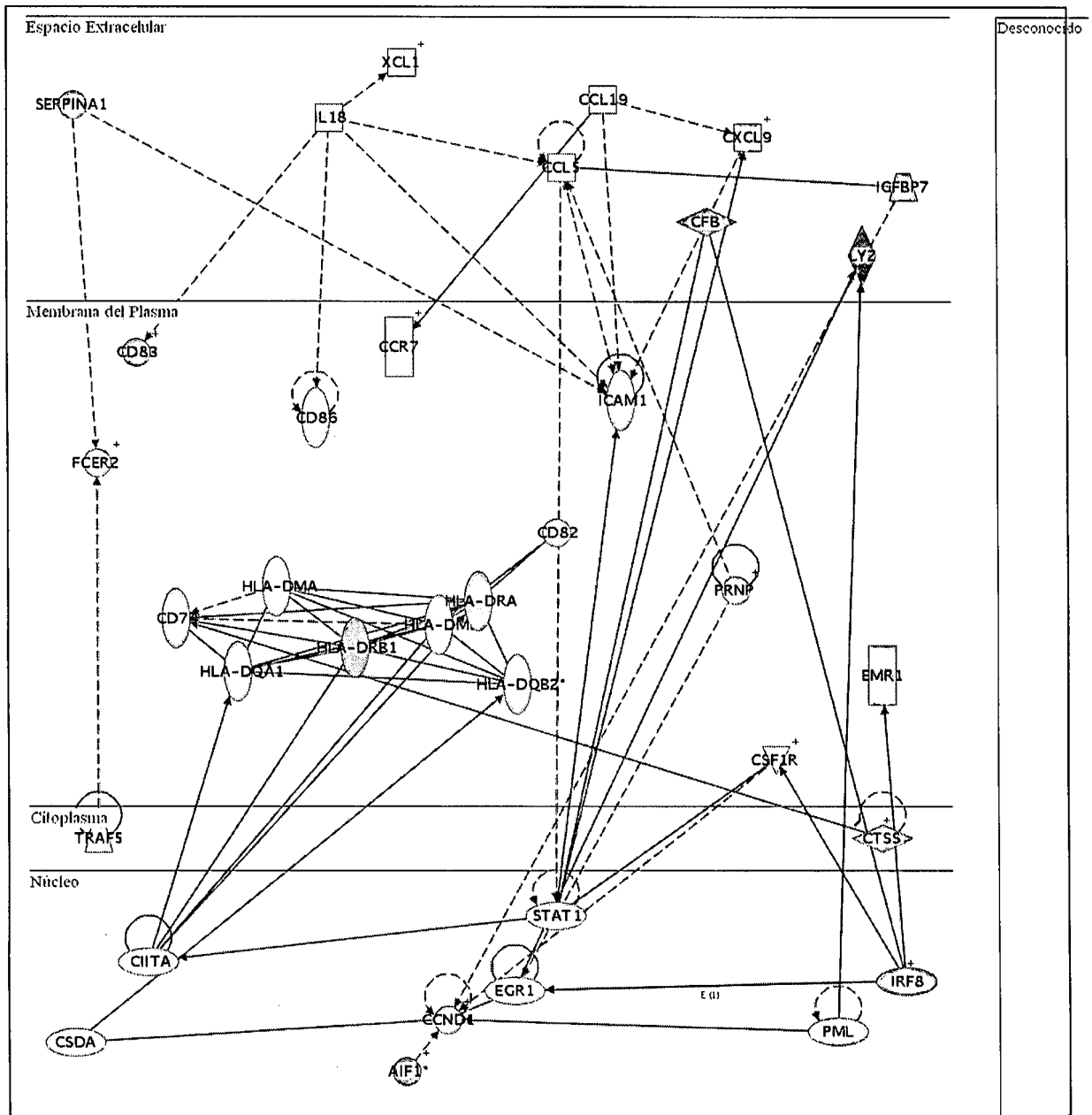


Figura 8

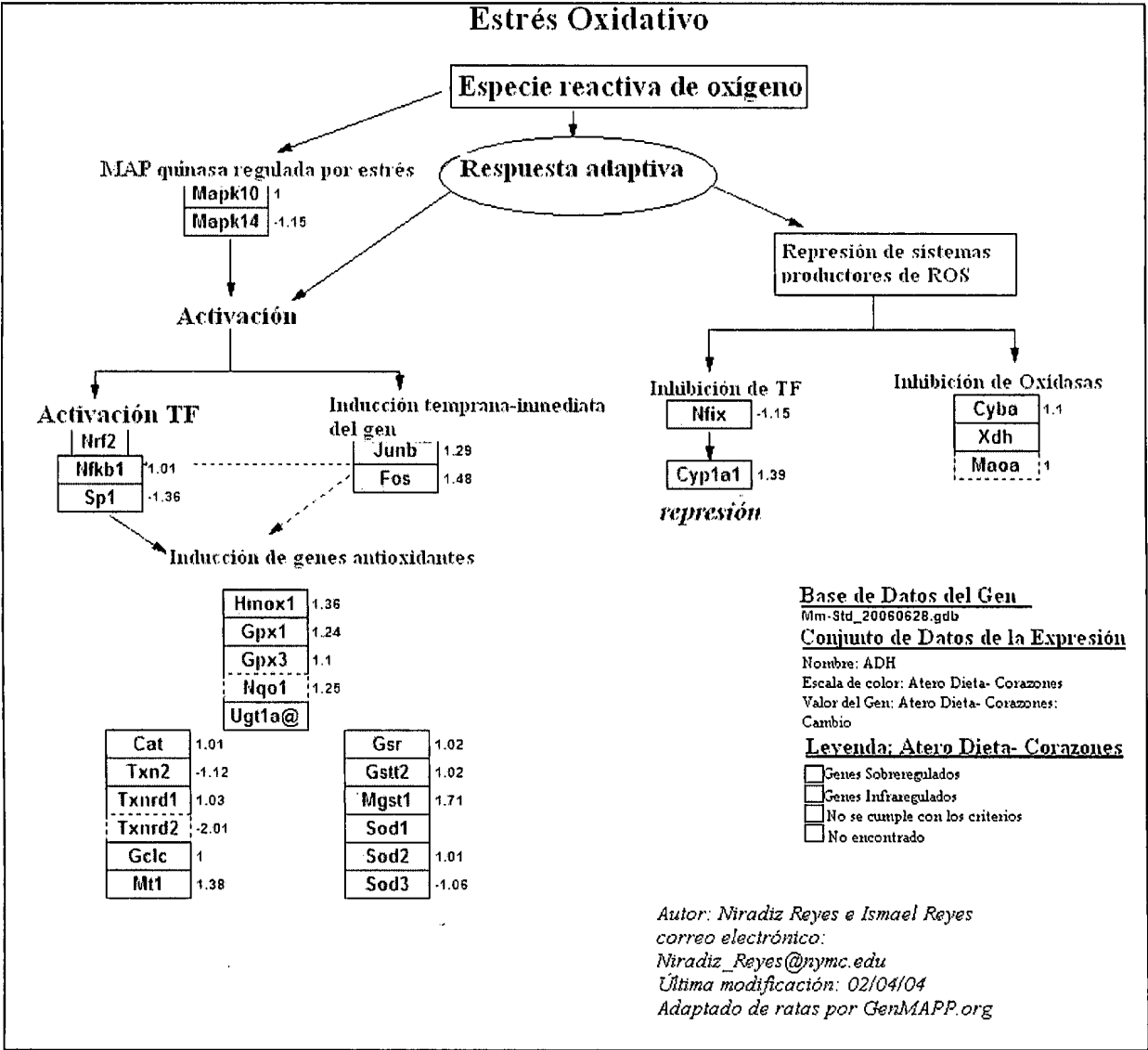


Figura 9

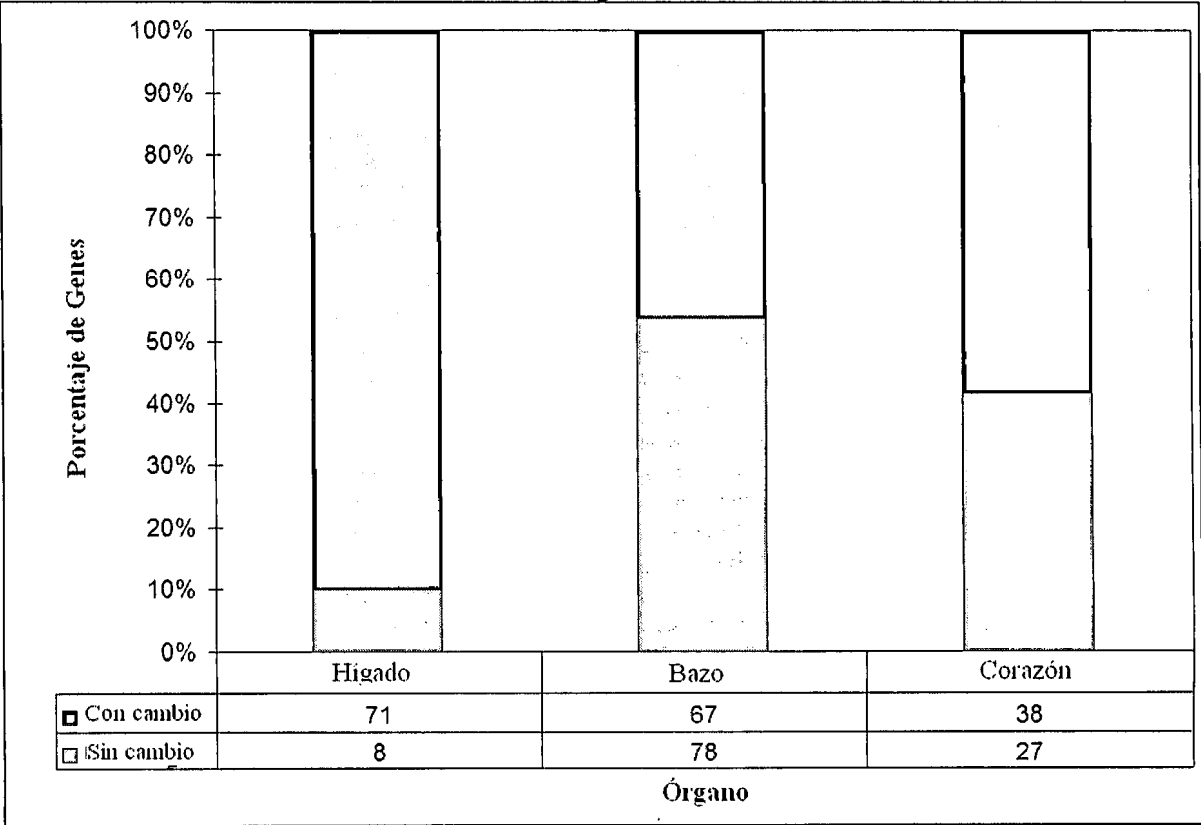


Figura 10

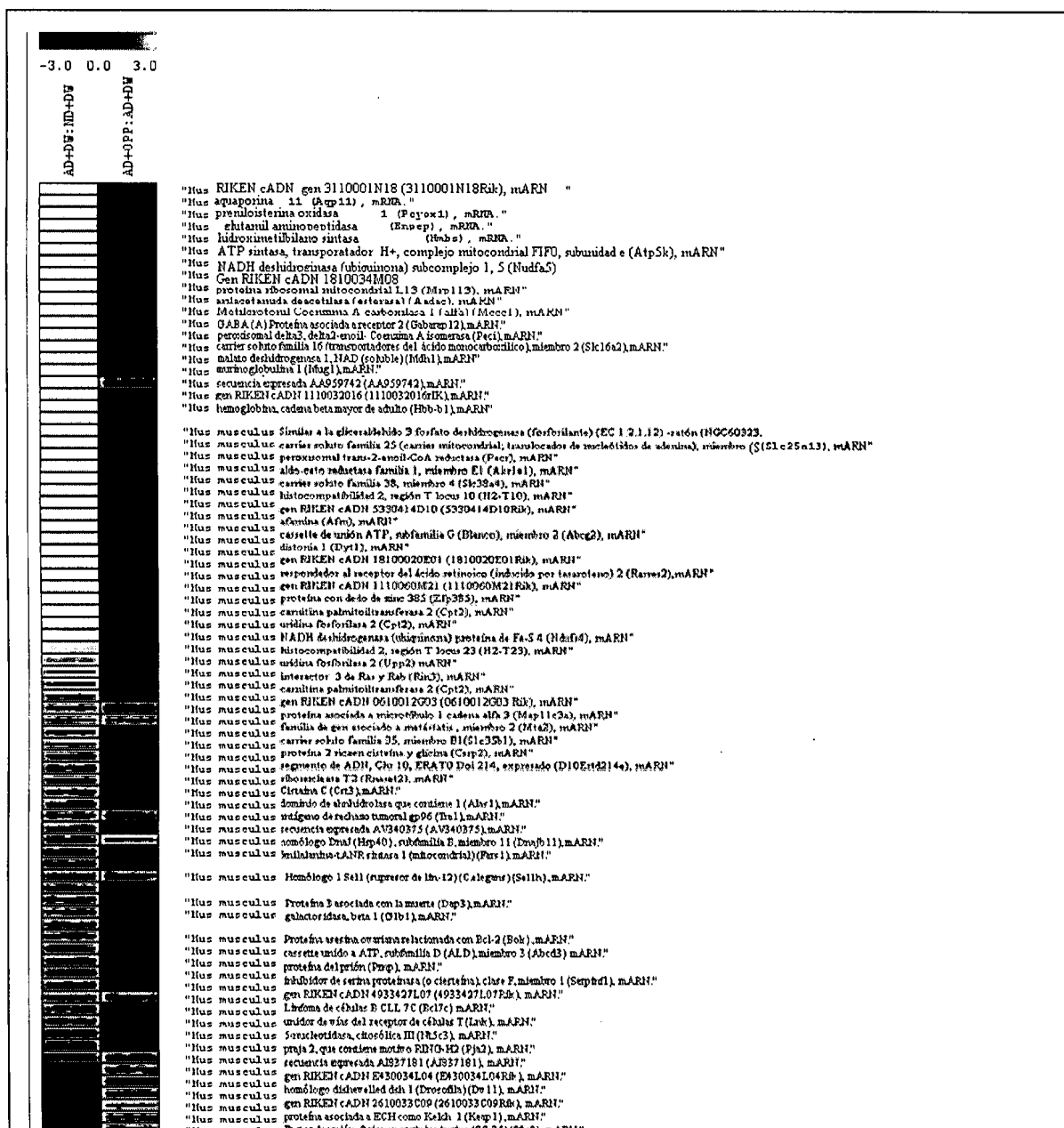


Figura 11

9/11

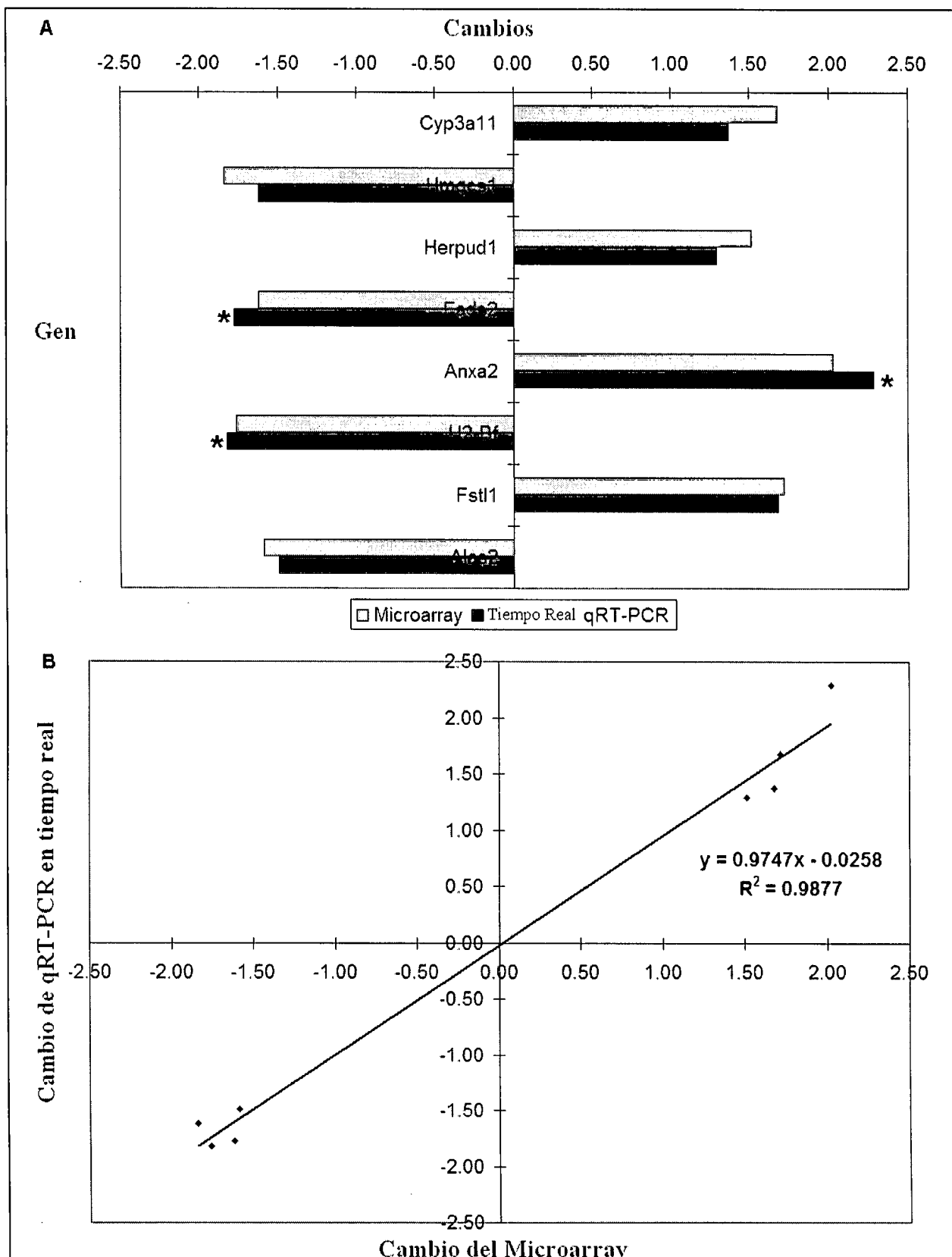


Figura 12

(A) La dirección y magnitud de los cambios obtenidos de la técnica qRT-PCR en tiempo real fueron comparables con los obtenidos en la técnica de microarray.

* $P < 0.05$ para los cambios de la expresión del gen mediante los experimentos de PCR en tiempo real mediante la Prueba T de Student no pareada con dos colas.

(B) La validación de los datos del microarray mediante el qRT-PCR en tiempo real muestra que la correlación de los cambios obtenidos por estas dos técnicas de perfilación de la expresión del gen fue alta con un $R^2 = 0.9877$.

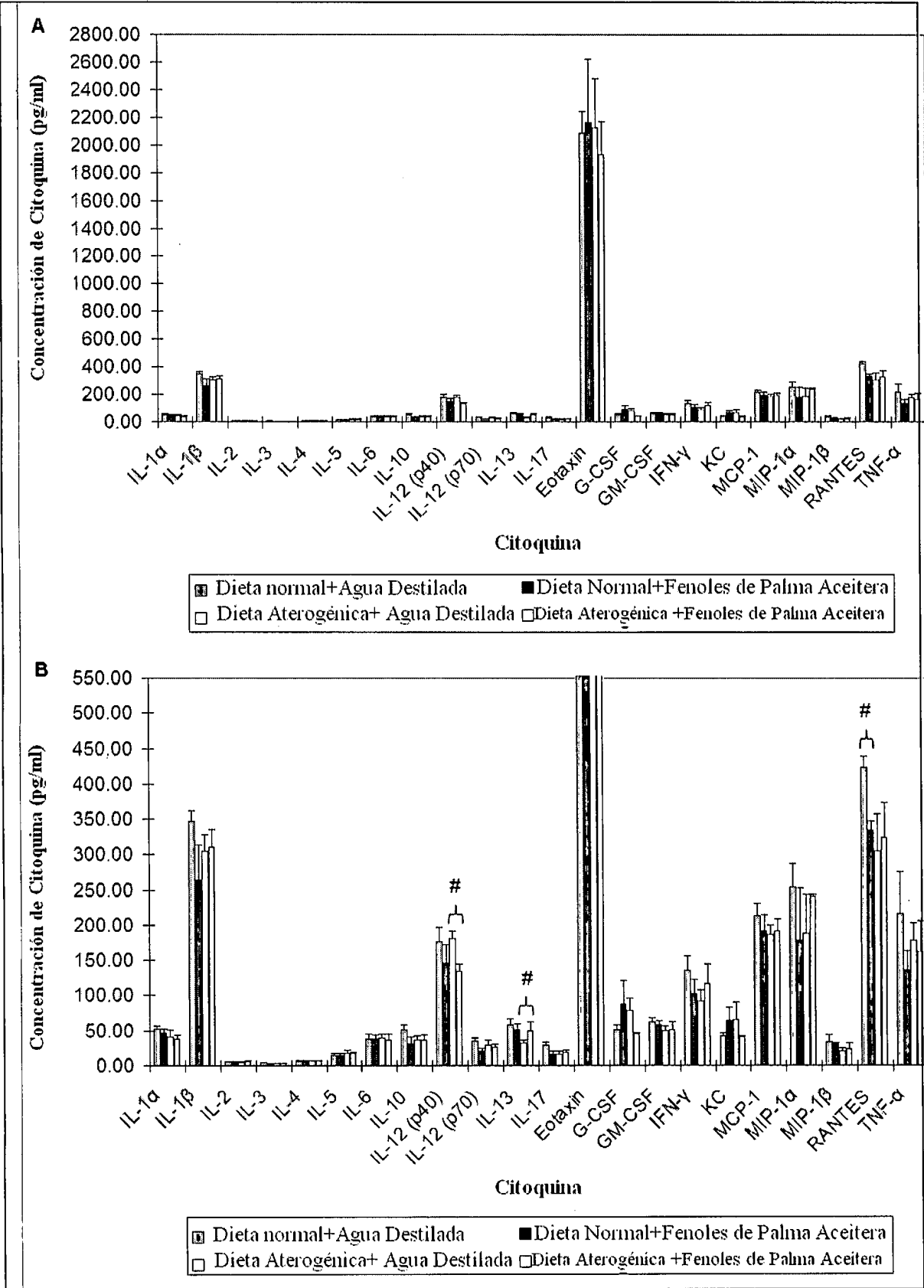


Figura 13

(A) Eje Y original (B) Eje Y Ajustado

- $p < 0.05$; $n = 6$. Las barras de error indican el Error Estándar de la Media

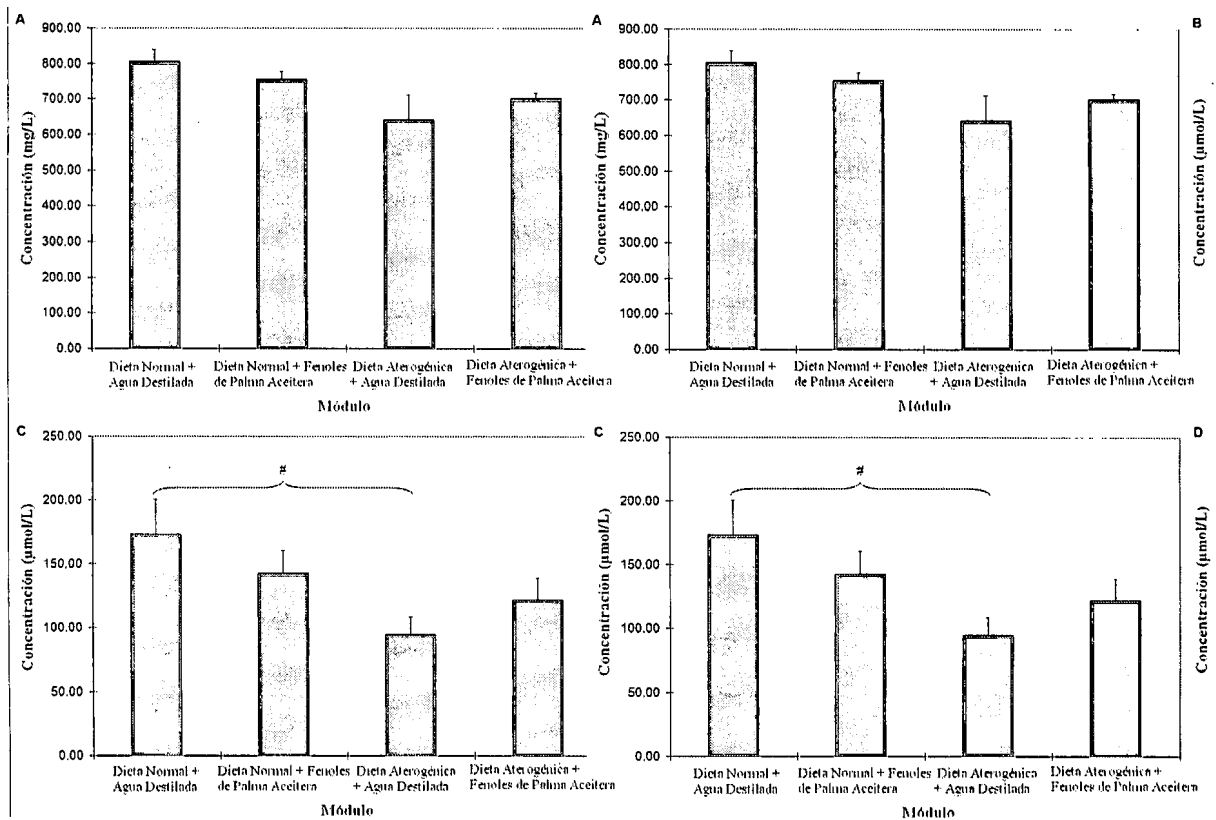


Figura 14
(A) TP-FCR. (B) FRAP. (C) DPPH. (D) TEAC.
- $p < 0.05$ vs. Dieta Normal + Agua Destilada; $n = 6$. Las barras de error indican el Error Estándar de la Media

REIVINDICACIONES MODIFICADAS

(ARTICULO 19, 15 JUNIO DE 2011)

1. Una composición que contiene extractos de fenoles de palma
5 aceitera en una cantidad efectiva para usarse en un método de
reducción de la biosíntesis del colesterol y así prevenir la
obesidad.
2. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
10 **CARACTERIZADA PORQUE** regula la beta oxidación de ácidos
grasos e infraregula la biosíntesis del colesterol en el hígado.
3. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
15 **CARACTERIZADA PORQUE** la composición es útil para prevenir
las enfermedades relacionadas con la obesidad.
4. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
20 **CARACTERIZADA PORQUE** la composición es útil para prevenir
el estrés oxidativo causado por la dieta aterogénica reduciendo
así los efectos inflamatorios de la dieta aterogénica.
5. La composición de acuerdo con la Reivindicación 5
25 **CARACTERIZADA PORQUE** la composición retarda el inicio de
la obesidad y atenúa la respuesta inflamatoria de la dieta
aterogénica, donde la composición ayuda a suprimir la respuesta
inflamatoria aliviando de esta forma la arterosclerosis.
6. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
30 **CARACTERIZADA PORQUE** la composición retarda la ganancia
de peso o la obesidad evitando así los efectos de la dislipidemia.

7. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
CARACTERIZADA PORQUE la composición también es útil en
suprimir la acumulación de grasa en el hígado y la grasa visceral
mediante la sobrerregulación de la beta oxidación del ácido graso.
- 5
8. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
CARACTERIZADA PORQUE la composición también es útil en
prevenir el daño al hígado inducido por el alcohol.
- 10
9. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
CARACTERIZADA PORQUE la composición también es útil en
sobrerregular la respuesta a las proteínas mal plegadas,
eliminando así las proteínas que no pueden replegarse.
- 15
10. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
CARACTERIZADA PORQUE CARACTERIZADA PORQUE la
composición también es útil en infraregular la presentación de
antígenos.
- 20
11. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
CARACTERIZADA PORQUE la composición también es útil en
reducir el daño a las proteínas causado por la dieta aterogénica.
- 25
12. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
CARACTERIZADA PORQUE los extractos se obtienen de
cualquier parte de la palma aceitera.
- 30
13. La composición de acuerdo con la Reivindicación 1
CARACTERIZADA PORQUE CARACTERIZADA PORQUE el

extracto se obtiene del licor vegetal de la molienda de la palma aceitera.

- 5 14. Uso de una cantidad farmacéuticamente aceptable de una composición que comprende extractos que contienen fenoles de palma aceitera en la preparación de un medicamento que previene la obesidad y reduce la biosíntesis del colesterol en paciente s con necesidad de esto.
- 10 15. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14, efectivo para la sobrerregulación de la beta oxidación de los ácidos grasos y la infraregulación de la biosíntesis del colesterol en el hígado.
- 15 16. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14, efectivo para atenuar los efectos de la dieta aterogénica.
17. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14, efectivo para proporcionar propiedades anti dislipidémicas.
- 20 18. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14 **CARACTERIZADA PORQUE** el medicamento se administra en forma de dosis sólida.
- 25 19. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14 **CARACTERIZADA PORQUE** el medicamento se administra en forma de dosis líquida.
20. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14 **CARACTERIZADA PORQUE** el medicamento se administra en forma de solución.

21. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14 **CARACTERIZADA PORQUE** el medicamento se administra en una forma farmacéuticamente efectiva.

5 22. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14 **CARACTERIZADA PORQUE** el medicamento se administra de forma nutracéutica.

10 23. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14 **CARACTERIZADA PORQUE** el medicamento es una forma de suplemento nutricional.

24. Uso de acuerdo con la Reivindicación 14 **CARACTERIZADA PORQUE** el medicamento se administra en forma apropiada para la administración oral.

15

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -



RECIBO DE CAJA

No. 12 - 0080297

Bogotá D.C., Agosto 06 de 2012 - 14:41:13

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA NI 800.020.909

RE

*** Soporte del Pago ***

TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR. PAGO
RECIBO DE CA	999999999	17638	21/02/2012		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	17639	21/02/2012		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	17640	21/02/2012		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	17641	21/02/2012		15.000.00
RECIBO DE CA	999999999	65147	27/06/2012		120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	65387	28/06/2012		120.000.00
RECIBO DE CA	999999999	70748	12/07/2012		120.000.00

*** Conceptos Pagados ***

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
14	50005-01-01 SOLICITUDES	1607 REIVINDICACION UNITARIA ADICIONAL A LAS 10 INICIALES	30.000.00	420.000.00
				\$420.000.00

SON: **CUATROCIENTOS VEINTE MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable:

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 12-132105- -00000-0000

Fecha: 2012-08-06 15:08:18

Tra. 11 PATENTEIYII

Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR

Eve: 379 FASENACIONALII

Folios: 82

Sede Centro: Carrera 13 No. 27 - 00 Pisos 3,4,5 y 10 Bogotá, D.C.- Colombia

Web: www.sic.gov.co e-mail: info@sic.gov.co Conmutador: (571) 5870000 Fax: (571) 5870284 Línea: 018000-910165 Call Center: (571) 6513240

Agosto 6 de 2012 - 14:41:16

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
NIT : 800.176.089-2
- / -

Industria y Comercio PERINTENDENCIA	RECIBO DE CAJA	No. 12 - 0074322
		Bogotá D.C., Julio 23 de 2012 - 14:16:35

RECIBIDO DE : MARIO DELGADO ECHEVERRY E HIJOS LTDA					NI 800.020.909
*** Soporte del Pago ***					
TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	VR PAGO
CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	195788224	23/07/2012	11.955.000.00

*** Conceptos Pagados ***				
CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	Vr.UNDITARIO	Vr.CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE INVENCIÓN	590.000.00	590.000.00
				\$590.000.00

SON: **QUINIENTOS NOVENTA MIL PESOS MONEDA CORRIENTE**

Responsable: _____

Recibo de Caja Aplicado al Expediente No. _____

Este recibo debe ser utilizado
Únicamente para tramites de
Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.
Marca: PC1 / Mycoll 1000002
Expediente: _____

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

No. 12-132105- -00000-0000
Fecha: 2012-08-06 15:08:18 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 82

MIDE

Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

Abogados Consultores - Marcas y Patentes

23 DEC 2009

CONSULADO DE COLOMBIA
KUALA LUMPUR
No. 199 23 Dic 09
El suscrito Consul de Colombia CERTIFICA
que el señor Aliman Md. Saad
que autoriza el presente documento, ejercia
legalmente, en la fecha allí expresada, las
funciones de oficial consular, Min. de
Rel. Int. de Malasia
y que la firma y sello que en el documento
aparecen como suyos son los que usa y
agostumbra en sus actos oficiales.
El Consul no assume responsabilidad alguna
por el contenido del documento



Consejero L.F.C.

PAGADO IMPUESTO DE TIMBRE USS 15
PAGADOS DERECHOS CONSULARES USS 22

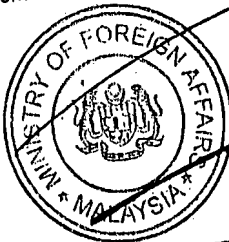
NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

2010 JAN 20 A 8:55

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



This is to certify that signature that
Appears on this document/Certificate/Marriage
Certificate/Birth/Death Certificate is that of
Tan Seok Kett who
is Notary Public
The Ministry of Foreign Affairs, Malaysia is not
responsible of the accuracy of the information
contained therein.



ALIMAN MD. SAAD
Executive Officer
Consular Division
Ministry of Foreign Affairs
Putrajaya Malaysia

23 DEC 2009

TELAH DI BAYAR RM 204
NO. RESIT 13214

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

152739

POKOKONGKONG
CUYA FIRMA APARECE EN EL
DOCUMENTO DESEMPEÑA
LAS FUNCIONES INDICADAS

Traducción Oficial código: MALAYSIAN-PODMDE de un documento escrito en inglés, sellada por el suscrito Traductor Oficial, enero 21 de dos mil diez, Bogotá, D.C., República de Colombia.

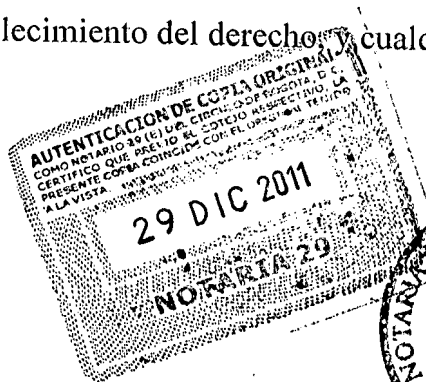
MDE – Mario Delgado Echeverry e Hijos Ltda.

El suscrito Burhanuddin Abd. Salam, ciudadano, adulto y residente en Malasia, en mi cargo de representante legal de la compañía **MALAYSIAN PALM OIL BOARD**, con sede en 43000 Kajang, Selangor, Malaysia (Malasia), confiero poder de representación amplio y suficiente a **JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS y/o CLEMENCIA DELGADO VILLEGAS**, abogados, adultos y residentes en Bogotá (Colombia), para que en nuestro nombre y representación adelanten ante ustedes toda clase de diligencias y procedimientos especiales para el registro y renovación de toda clase de Marcas Registradas de Productos y Servicios, depósitos de nombre y enseña comercial, modelos y dibujos industriales, patentes de invención, modelos de utilidad, circuitos integrados, licencias de uso, nombre de dominio, derechos de autor, variedades vegetales, registros agrícolas, veterinarios y sanitarios, certificados de personería jurídica, renovación, modificación, cambio de nombre, cambio de dirección, cesión, asignación y expansiones, responder interrogatorios y adjuntar evidencia, quedando facultados para presentar y retirar oposiciones, interponer apelaciones, solicitar testimonios, recibir documentos,



Silvio A. Puertas H.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL - INGLES
Resolución No. 0941 - 30/04/96 Minjusticia

cancelar honorarios legales, aprobar usufructos, aceptar transacciones sobre acuerdos de marcas registradas con terceras personas o entidades jurídicas, desistir, sustituir, renunciar a derechos, interponer acciones de cancelación por falta de uso, por notoriedad y/o genericidad, iniciar procedimientos relacionados ante la administración de aduanas para adoptar los pasos fronterizos para la protección de nuestros derechos de propiedad industrial e intelectual y sustituir tales asuntos; hacer denuncias y establecerse como víctimas en procesos penales que surjan por violación de nuestros derechos de propiedad industrial e intelectual y sustituirlos; asistir a todas las diligencias en relación con la propiedad industrial e intelectual o asuntos relacionados como abogados generales ante la Superintendencia de Industrial y Comercio, INVIMA, ICA, DIAN o autoridades competentes en Colombia y a nivel internacional, con facultades para sustituir dichos asuntos, y en caso de que dichos procedimientos deban pasar a conocimiento judicial, los representantes legales quedan facultados para actuar como demandantes o demandados ante las autoridades competentes, en todo tipo de diligencias tales como: acciones de nulidad, nulidad y restablecimiento de acciones de derecho, procesos prohibitivos para uso de marcas registradas, nombre y enseña comercial, competencia desleal, sin que esta enunciación sea limitante, con poder amplio para transar, someter a arbitraje, desistir, interponer apelaciones o apelaciones y restablecimiento del derecho y cualquier otra facultad especial necesaria.



Silvia A. Puentes G.
TRADUCCION E INTERPRETE OFICIAL - INELES
Resolución No. 0741 - SU/03/96 Ministerio

Para tal efecto, solicito amablemente conferir a nuestros representantes personería suficiente, y éstos podrán ejercer las funciones en forma conjunta o independiente.

El presente poder de representación revoca y cancela cualquier otro poder de representación anterior otorgado por la Compañía en el territorio de la República de Colombia.

Además, apruebo las acciones realizadas por nuestros apoderados hasta el día de hoy.

Atentamente,

(Firmado)

Identificación No. 560525086501

Certificado Notarial

El suscrito Notario Público certifica que la firma precedente que dice Burhanuddin Abd. Salam es auténtica; que el firmante es representante legal de MALAYSIAN PALM OIL BOARD y que tiene facultad para otorgar este poder, y que dicha Compañía existe y está debidamente organizada de acuerdo con las leyes de Malasia.

Todos los hechos anteriores son conocidos por el Notario al haber examinado los documentos respectivos, de todo lo cual da fe.

Otorgado y firmado en Kuala Lumpur, el 22 de diciembre de 2009.

(Firmado y sellado) Tan Seok Kett, Notario Público, Kuala Lumpur, Malasia



Silvio A. PUERTAS H.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL - INGLES
Resolución No. 09/11 - 30/03/96 Minjusticia

Nota de Traductor – Este documento ha sido sellado como sigue:

Sello: Mediante la presente se certifica que la firma que aparece en este documento / certificado / certificado de matrimonio / certificado de nacimiento / certificado de defunción es la de Tan Seok Kett, quien es Notario. El Ministerio de Relaciones Exteriores de Malasia no se hace responsable por la exactitud de la información contenida en el documento. (Firmado y sellado) Aliman MD. Saad, Funcionario Ejecutivo, División Consular, Ministerio de Relaciones Exteriores, Putrajaya, Malasia. Diciembre 23 de 2009.

Sello en español del Consulado de Colombia en Kuala Lumpur, No. 199, de fecha 23 de diciembre de 2009, firmado por (Ilegible), Consejero Encargado de Funciones Consulares.

Este documento ha sido legalizado por el Ministerio de Relaciones Exteriores, República de Colombia.

Documento: **152739**

Fecha: Enero 20 de 2010

Traductor: SILVIO ALEJANDRO PUERTAS PINO

Resolución 0941 del 30 de agosto de 1996 del Ministerio del Interior y de Justicia



Silvio A. PUERTAS P.
TRADUCTOR E INTERPRETE OFICIAL - INGLÉS
Resolución No. 0911 - 30/08/96 Minjusticia

MINISTERIO DE
RELACIONES
EXTERIORES

NO ASUME
RESPONSABILIDAD
DEL TEXTO

153449

Silvia D. Rojas
CUNY MARIA MARCELA EL
DOCUMENTO DESEMPENA
LAS FUNCIONES INDICADAS

2010 JAN 27 P 1:13

JEFE DE LEGALIZACIONES
BOGOTA D.C.



JO127124033485



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

PATENTE DE INVENCION X PCT X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud:	(22) Fecha de solicitud:
(51) Clasificación Internacional :	
(71) Solicitante(s) MALAYSIAN PALM OIL BOARD	
(72) Inventor(es): SAMBANTHAMURTHI, Ravigadevi; TAN, Yew Ai; P. MANICKAM, Kalyana; WAHID, Mohd Basri	
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) Pais	
PI2010000060	07/01/2010 MY
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 07-08-12	(87) Publicación internacional:
(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT	Fecha: 14/07/2011
Fecha de presentación de la solicitud: 07/01/2011	No. Publicación: WO2011/084046A1
No. de solicitud PCT/MY2011/000002	

(54) Título: **EFFECTOS DE LA OBESIDAD Y ANTI-DISLIPIDEMIA-DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS PALMA DE ACEITE EN LA PREVENCIÓN DE ATROSCLOSROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

(57) Resumen: Una composición útil para proporcionar anti-obesidad o propiedades anti-dyslipidemics, en donde dicha composición comprende compuestos fenólicos del aceite de palma; extractos de aceite de palma; donde los extractos comprenden compuestos fenólicos del aceite de palma

CONTINUA AL RESPALDO

89

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO					
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES					
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS					
PATENTE DE INVENCION ☒ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ☐ DISEÑO INDUSTRIAL ☐					
(21) N° de solicitud:			(22) Fecha de solicitud:		
(51) Clasificación Internacional :					
(71)Solicitante (s) MALAYSIAN PALM OIL BOARD					
(72) Inventor(es) SAMBANTHAMURTHI, Ravigadevi; TAN, Yew Ai; P. MANICKAM, Kalyana; WAHID, Mohd Basri					
(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS					
(30) Prioridad	(31)	No. Prioridad	(32)	Fecha	(33) País
		PI2010000060		07/01/2010	MY
(85) Fecha inicio fase nacional: 07/08/12				(87) Publicación internacional	
(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT				Fecha: 14/07/2011Fecha (dd/mm/aa)	
Fecha de presentación de la solicitud: 07/01/2011				N° publicación: WO2011/084046 A1	
No. de solicitud PCT/MY2011/000002					
(54) Título: EFECTOS DE LA OBESIDAD Y ANTI-DISLIPIDEMIA-DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS PALMA DE ACEITE EN LA PREVENCIÓN DE ATEROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR					

02

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:		(51) Int Cl: (71) Solicitante(s) MALAYSIAN PALM OIL BOARD	
(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	PI2010000060	07/01/2010	MY
		(72) Inventor(es) SAMBANTHAMURTHI, Ravigadevi TAN, Yew Ai P. MANICKAM, Kalyana, WAHID, Mohd Basri	
		(74) Apoderado: JAIME EDUARDO DELGADO VILLEGAS	
(85) Fecha limite inicio fase nacional: 07/08/12		(87) Publicación Internacional	
Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 14/07/2011	
Fecha de presentación de la solicitud 07/01/2011		N° publicación: WO2011/084046 A1	
No. de solicitud PCT/MY2011/000002			
(54) Titulo: EFFECTOS DE LA OBESIDAD Y ANTI-DISLIPIDEMIA-DE LOS COMPUESTOS FENÓLICOS PALMA DE ACEITE EN LA PREVENCIÓN DE ATROSCLEROSIS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR			

Resumen

Una composición útil para proporcionar anti-obesidad o propiedades anti-dyslipidemics, en donde dicha composición comprende compuestos fenólicos del aceite de palma.

Una composición útil para proporcionar anti-obesidad o propiedades anti-dyslipidemics, en donde dicha composición que comprende extractos de aceite de palma.

La composición según la Reivindicación 2 en el que los extractos comprenden compuestos fenólicos del aceite de palma.



No. 12-132105-00000-0000

Fecha: 2012-08-06 15:08:18
Tra. 11 PATENTEIYII
Act. 411 PRESENTACION

Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Eve: 379 FASENACIONALII
Folios: 82

PATENTE DE INVENCION ☐

MODEL C

☐	Indicación que se solicita una patente.
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Descripción de la invención
☐	Dibujos de ser estos pertinentes
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas (De ser el caso formato de descuento)
Completa ☐	Incompleta ☐

PATENTE DE INVENCION PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD PCT ☐

Art.33 Decisión 486/00, Circular Única

☒	Indicación que se solicita una PCT
☒	Copia de la solicitud en español, tal como fue presentada inicialmente (capítulo descriptivo, reivindicatorio, resumen)
☒	Dibujos de ser estos pertinentes
☒	Comprobante de pago de las tasas establecidas (de ser el caso formato de descuento)
Completa ☒	Incompleta ☐

DISEÑO INDUSTRIAL ☐

(Art. 119 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita Diseño industrial
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica y fotográfica del Diseño industrial o muestra del material que incorpora el diseño
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐

ESQUEMA DE TRAZADO ☐

(Art. 92 Decisión 486/00)

☐	Indicación que se solicita un esquema de trazado
☐	Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud
☐	Representación gráfica de un esquema de trazado
☐	Comprobante de pago de las tasas establecidas
Completa ☐	Incompleta ☐