



RESUMEN

Efecto de la administración de la hormona de crecimiento sobre la expresión del gen de plasticidad *egr-1* en el hipocampo de la rata adulta

Autor: MONTSERRAT ALHELI MELGAREJO GUTIÉRREZ

Coautores: **Dr. Juan Santiago García, **Dr. Mario Caba,

***Dr. René Drucker Colin, *Dr. Fabio García-García.

Area de Investigación: Biomedicina

Institución: *Depto de Biomedicina, Instituto de Ciencias de la Salud

Año Residencia: -----

Hospital: -----

Matricula/Número Personal: S06017255

Telefono Laboral: 8418924

Extension:

Telefono Particular:

Telefono Celular: 2281125940

Email: montc_06@hotmail.com

Email Alternativo: montsealh@gmail.com

Tipo de Autor: Estudiante de Maestría

Dependencia: Universidad Veracruzana

Marco Teórico:

La hormona de crecimiento (HC) es un péptido 191 aminoácidos que se sintetiza en la adenohipófisis. Se sabe que la HC juega un papel importante en procesos cognoscitivos como la consolidación de la memoria y el aprendizaje¹. Debido a esto, se ha sugerido que la HC pudiera estar implicada en procesos de plasticidad. Así mismo, se han descrito receptores para HC a lo largo de todo el cerebro, pero de forma más abundante en el hipocampo, putámen, y tálamo². Por otro lado, se ha demostrado que el gen *Egr-1* también llamado NGFI-A, Krox24 o Zif/268, es un factor de transcripción de los llamados dedos de zinc, que pertenece a la familia de los llamados genes de expresión temprana. Este gen se expresa en diversas áreas del cerebro como la amígdala, la corteza, el tálamo y el hipocampo. Se sabe que la inducción de la potenciación a largo plazo (LTP) en el

giro dentado del hipocampo favorece la expresión del gen *Egr-1* en esta región. Adicionalmente, algunos estudios han reportado que la expresión de *Egr-1* se induce también en animales que han sido entrenados en diferentes paradigmas de aprendizaje³, por lo que se sugiere su participación en procesos de plasticidad cerebral. Debido a que la HC favorece la consolidación de la memoria, lo cual implica cambios en la plasticidad del cerebro, es posible sugerir que uno de estos cambios sea a través de la expresión de genes. Por lo tanto, es factible probar si la HC favorece la expresión de *Egr-1* en el hipocampo.

Antecedentes:

Se han atribuido funciones adicionales a la HC, entre las que encontramos el favorecimiento de los procesos de génesis, maduración y/o regeneración de nuevas células^{4,5}.

Recientemente, en nuestro laboratorio se demostró que la privación de sueño (PS) produce una disminución en la proliferación neuronal en el giro dentado (GD) del hipocampo, y la administración de HC previene esta disminución celular. Es decir, ratas que fueron inyectadas por 7 días con una dosis de HC (5ng/kg/ml) y posteriormente PS por 96 horas no mostraron una reducción significativa en el número total de nuevas neuronas. Estos resultados sugieren que la HC tiene un papel neuroprotector para la HC, ya que previene el efecto nocivo de la PS sobre la proliferación celular en esta región del cerebro⁶. Por otro lado, se ha reportado que la expresión de Egr-1 se induce por diversas manipulaciones como estimulación somatosensorial y pruebas de aprendizaje y memoria. La inhibición de la expresión de Egr-1 conduce a la reducción o bloqueo de la potenciación a largo plazo (LTP) en la región CA1 y el GD del hipocampo³. Se ha reportado que la inducción LTP en el hipocampo durante la etapa de vigilia induce la expresión de Egr-1, en regiones extrahipocámpales como la amígdala y la corteza durante la etapa de sueño de movimientos oculares rápidos (SMOR) de la rata. El bloqueo con tetracaína del LTP obstaculiza la expresión de Egr-1 durante el SMOR. Estos resultados sugieren que la expresión cortical y amigdalina del Egr-1 durante la etapa de SMOR está bajo el control del hipocampo³.

Hipótesis:

La administración de HC aumenta la expresión del gen de plasticidad Egr-1 en el hipocampo de la rata adulta.

Objetivo General:

Determinar el efecto que la administración de HC tiene sobre la expresión del gen de plasticidad Egr-1 en el hipocampo de la rata adulta.

Metodología:

Se utilizaron ratas macho de la cepa Wistar (250-300 g), las cuales se mantuvieron en un ciclo de luz-oscuridad 12:12 (encendido de luz 9:00 AM) y a una temperatura de 21 ± 1.0 °C. Adicionalmente, los animales se habituaron a diario durante una semana a la manipulación de la inyección antes de iniciar cada experimento para reducir el efecto del estrés. Los animales tuvieron acceso ad libitum a agua y comida

durante el transcurso de todo el experimento. Todas las manipulaciones experimentales estuvieron acorde con los lineamientos éticos en el manejo de animales de laboratorio de nuestra institución. Los grupos experimentales se dividieron de la siguiente manera: Grupo control (n = 8); los animales de este grupo recibieron una inyección intraperitoneal de solución salina (1 ml 0.9 % NaCl) por 7 días. El octavo día, los animales fueron sacrificados por decapitación a las 9:00 AM. Grupo experimental (n = 8); los animales de este grupo recibieron una inyección i.p de HC (5 ng/Kg/ml) a las 9:00 AM durante siete días. Esta dosis corresponde a los niveles de HC que circulan por el plasma de un animal normal¹⁷. Al octavo día, los animales fueron sacrificados a las 9:00 AM por decapitación e inmediatamente se extrajo el cerebro, que se mantuvo en frío para la del hipocampo. Los hipocámpos se congelaron a -80°C hasta la extracción del ARN total. El ARN se extrajo por medio del reactivo de trizol, y su integridad se determinó por medio de electroforesis en geles de agarosa. El ARN total se empleó para determinar cambios en la expresión del ARN m que codifica para el gen Egr-1 por medio de la técnica de PCR en tiempo real.

Resultados:

Los resultados mostraron que la administración de HC (5ng/kg/ml) incrementa de manera significativa la expresión del gen Egr-1 en el hipocampo de la rata adulta en comparación con los animales del grupo control solución salina (1ml 0.9% NaCl). $t_{1,7}=5.3$, $P<0.001$.

Discusión:

De acuerdo con los resultados obtenidos, se observa que la administración de HC favorece la expresión del gen de plasticidad Egr-1 en el hipocampo de la rata adulta, lo cual sugiere que la HC pudiera estar favoreciendo los procesos de plasticidad en el hipocampo.

Referencias Bibliográficas:

1. Alvarez, XA.; Cacabelos, R. (1990). Effects of GRF (1-29)NH₂ on short-term memory: neuroendocrine and neuropsychological assessment in healthy young subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 12:493-9.

2. Nyberg, F.; Burman, P. (1996) .Growth hormone and its receptors in the central nervous system location and functional significance. *Horm Res.* 45:18-22.
3. Sidarta, R.; Mello, CV.; Velho, T.; Gadner, JT.; Jarvis, E.; Pavlides, C. (2002). Induction hippocampal long-term potentiation during waking leads to increased extrahippocampal zif-268 expresión during ensuing rapid-eye-movement sleep. *Journal of Neuroscience.* 22:10914-10923.
4. Morisawa, K.; Sugisaki, T.; Kanamatsu, T.; Aoki, T.; Noguchi, T. (1989) .Factors contributing to cerebral hypomyelination in the growth hormone-deficient little mouse. *Neurochem Res.* New York: Academic Press, Spiral Bound. 14:173-7.
5. Noguchi, T. (1996). Effects of growth hormone on cerebral development: morphological studies. *Horm Res.* 45:5-17.6.
6. García-García, F.; Calzada Romero, E.; Aguilar Rosas, G.; Millán-Aldaco, D.; Juárez Aguilar, E.; Drucker Colín, R. (200?) *Neurogenesis and sleep deprivation: possible role of Growth Hormone. 20th Annual Meeting Sleep Research Society, Salt Lake City, Utah, June, 17-22.*
7. Ajo, R.; Cacicedo, L.; Navarro, C.; Sánchez-Franco, F. (2003). Growth hormone action on proliferation and differentiation of cerebral cortical cells from fetal rat. *Endocrinology.* 144: 1086-1097.