



RESUMEN

Densidad prostática del ácido ribonucleico mensajero del receptor a estrógenos beta en respuesta a la conducta sexual de la rata

Autor: JOSÉ LOCIA ESPINOZA

Coautores: Abraham H Soto Cid, Ma Elena Hernández, Milagros Silva,
Gonzalo E Aranda y Jorge Manzo

Area de Investigación: Biomedicina

Institución: Universidad Veracruzana

Año Residencia: -----

Hospital: -----

Matricula/Numero Personal: S06017242

Telefono Laboral: 228 8418900

Telefono Particular:

Email: sojokainc@hotmail.com

Tipo de Autor: Estudiante de Maestría

Dependencia: Instituto de Neuroetología

Extension: 13616

Telefono Celular: 2281326158

Email Alternativo: sojoka@hotmail.com

Marco teórico:

La conducta sexual de la rata macho influye en la fisiología de glándulas sexuales accesorias tales como la próstata. Las hormonas esteroides participan tanto en la conducta sexual como en el funcionamiento normal de la próstata. Éstas ejercen su efecto a través de sus receptores, los cuales pertenecen a la familia de receptores a hormonas esteroides localizados en el medio intracelular. Se ha mostrado que los andrógenos regulan los niveles de ARNm para su receptor en próstata ventral. El estímulo que ha originado variaciones de testosterona circulante, de ARNm para receptor a andrógenos y del receptor mismo ha sido la conducta sexual de la rata al realizar eyaculaciones consecutivas, observándose los niveles máximos entre la segunda y la tercera eyaculación. No obstante, se desconoce si hay variación del ARNm del receptor a estrógenos

en esta situación. La literatura sugiere que tal variación también es posible.

Antecedentes:

La próstata es una glándula dependiente de testosterona para mantener su tamaño y función secretoria. Los estrógenos, por su parte, también parecen tener efectos sobre la glándula. Sin embargo, tales efectos no son tan claros como los de los andrógenos. En ciertos contextos, se tienen efectos negativos como la hiperproliferación, mientras que en otros encontramos roles protectores. Esto puede atribuirse a que la acción directa de los estrógenos puede estar mediada a través de los receptores a andrógenos y de dos tipos de receptores específicos distintos que aparentemente median efectos diferentes y, en algunos contextos celulares, parecen ejercer acciones antagónicas

entre sí. Las proteínas receptoras a través de las cuales los estrógenos ejercen sus efectos se denominan receptores a estrógenos (RE) y se encuentran codificadas por genes distintos. Son denominados respectivamente RE α ; y RE β ;. El RE β tiene alta expresión de su ARNm en el lóbulo ventral de la próstata de rata. Esta localización sugiere un papel en la regulación fisiológica de esta glándula. Distintos estudios muestran que el RE β podría regular el crecimiento y la diferenciación de la próstata de rata, atribuyéndosele un rol prodiferenciativo y antiproliferativo, es decir, un rol protector; caso contrario al RE α ; y que podría ser el resultado de una acción sobre el receptor andrógenos (RA) mediante la cual el RE β reduce o limita el crecimiento de la próstata e induce una mayor diferenciación. Las hormonas esteroides juegan un papel importante en la regulación de la expresión del RE β ;. Los andrógenos parecen regular a la alza, y los estrógenos hacia abajo los niveles de RE β ;, pues la administración de estradiol reduce los niveles de mRNA de la proteína en la próstata de ratas castradas y neonatas. Además, se ha sugerido que otras vías de señalización que no involucran hormonas esteroides podrían participar en la regulación del RE β ;. Es el caso de la PRL, que a través de su receptor membranal podría activar la vía Jack2/Stat5 y promover la transcripción de los genes de RE. Por otro lado, durante la ejecución de la conducta sexual de la rata macho, la cual implica actividades de montas, intromisiones y eyaculaciones, se ha demostrado la presencia de variaciones en los niveles sanguíneos de testosterona y de prolactina, variaciones que podrían participar en la regulación hormonal de los receptores a estrógenos beta en la próstata ventral. Por todo lo anterior, el presente trabajo pretende demostrar la presencia de variaciones en el ARNm del RE β ; en el lóbulo ventral de la próstata de rata en respuesta a las fluctuaciones hormonales que se tienen durante las eyaculaciones consecutivas en la ejecución de la conducta sexual, teniendo en cuenta que en trabajos previos se ha demostrado este tipo de variación en los niveles de ARNm del RA.

Hipótesis:

La densidad del ácido ribonucleico mensajero (ARNm) del receptor a estrógenos beta (RE β ;) en próstata ventral

de rata aumenta con las eyaculaciones consecutivas al ejecutar la conducta sexual.

Objetivo general:

Determinar la variación del nivel sérico de estradiol (E2) y la densidad de ARNm del RE β ; en el lóbulo ventral de la próstata de rata en eyaculaciones consecutivas.

Metodología:

Sesiones de conducta sexual en las que se permite copular a una rata macho con una hembra receptiva hasta alcanzar eyaculaciones consecutivas.

Formación de grupos, con una n de 6, de diferentes eyaculaciones (0, 1, 2, 3 y 4).

Extracción de sangre por punción cardiaca.

Extracción de la próstata a cada animal después de que alcanzó la eyaculación respectiva a su grupo.

Extracción de ARN total del lóbulo ventral.

Montaje de la técnica de RT-PCR para RE β ; usando los oligonucleótidos apropiados.

Electroforesis de los productos de amplificación.

Análisis densitométrico de bandas.

Análisis estadístico de los datos, discusión y conclusión del trabajo.

Resultados:

Se presentan los resultados preliminares con una n=3 del trabajo realizado hasta el momento en los dos semestres del posgrado cursados: Se observa un aumento en los niveles de ARNm de RE β ; a partir de la primera eyaculación, que es máximo después de la segunda. Se observa una disminución en los niveles de estradiol que es significativa desde la primera hasta la cuarta eyaculación con respecto al control con 0 eyaculaciones.

Discusión:

Las fluctuaciones observadas hasta el momento parecen indicar que los aumentos antes observados en los niveles de PRL y testosterona influyen efectivamente en la expresión de ARNm de RE β ;, pues ambas hormonas producen regulación a la alza y tienen sus niveles máximos después de la segunda eyaculación. Por su parte, la reducción en los niveles de estradiol, el cual produce una regulación

a la baja, podría estar contribuyendo a estos efectos. Es necesario continuar los experimentos hasta completar la n propuesta.

Referencias bibliográficas:

1. Asano, K.; Muruyama, S.; Usui, T. y Fujimoto, N. (2003) "Regulation of estrogen receptor" αβ expression by testosterona in the rat prostate gland". *Endocrine Journal*. 50: 281-287
2. Alexander, RB.; Greene, GL.; Barrack, ER. "Estrogen receptors in the nuclear matrix: direct demonstration using monoclonal antireceptor antibody". *Endocrinology*. 1987. 120: 1851-7.
3. Banderjee, P.; Banderjee, S.; Tilly, K.; Tilly, J.; Brown, T. y Zirkin, B. (1995) "Lobe-specific apoptotic cell death in rat prostate after androgen ablation by castration". *Endocrinology*. 136:4368-4376.
4. Beach, F. y Paiker, R. (1949) "Effects of castration and subsequent androgen administration upon mating behaviour in the male hamster". *Endocrinology*. 45:649-653.
5. Couse, J. y Korach, K. (1999) "Estrogen receptor null mice: what have we learned and where will they lead us?" *Endocrine reviews*. 20:358-417.
6. Dewsbury, D. (1979) "Description of sexual behaviour in research on hormone-behavior interactions". En: Beyer, C. (Ed.). *Endocrine control of sexual behaviour*. Raven press, New York. pp. 3-32.
7. Hatsumi, T. y Yamamuro, Y. (2006) "Downregulation of estrogen receptor gene expresión by exogenous 17β-estradiol in the mammary glands of lactating mice". *Exp. Biol. Med*. 231:311-316.
8. Hayashi, N.; Sugimura, Y.; Kawamura, J.; Donjacour, A. y Cunha, G. (1991) "Morfological and functional heterogeneity in the prostate in the rat prostatica gland". *Biology of reproduction*. 45:308-321.
9. Hernández, ME.; Soto, A.; Rojas, F.; Pascual, L.; Aranda, G. *et al.* (2006) *Prostate response to prolactin in sexually active male rats*.
10. Horseman, N. (Ed.). (2001) *Prolactin*. Kluwer Academic Publishers.
11. Kuiper, G.; Enmark, E.; Peltö-Huikko, M.; Nilsson, S.; y Gustafsson JA. (1996) "Cloning of a novel estrogen receptor expressed in rat prostate and ovary". *PNAS*, 93:5925-5930.
12. Kuiper, G. y Gustafsson, JA. (1997) "The novel estrogen receptor β subtype: potential role in the cell- and promoter-specific actions of estrogens and anti-estrogens". *FEBS Letters*, 410:87-90.
13. Kuiper, G.; Carlsson, B.; Grandien, K.; Enmark, E. *et al.* (1997) "Comparison of the ligand binding specificity and transcrip tissue distribution of estrogen receptors α and β". *Endocrinology*. 138: 863-870.
14. Larsson, K. (1995) "Features of the neuroendocrine regulation of masculine sexual behavior". En: *Endocrine control of sexual behavior*. Beyer, C (Edit). Raven press. pp 91-95.
15. Matthews, J. y Gustafsson, JA. (2003) "Estrogen signalling: a subtle balance between ERα and ERβ". *Molecular interventions*. 3: 281-292.
16. Nilsson, S. y Gustafsson, JA. (2002) "Biological role of estrogen and estrogen receptors". *Critical reviews in biochemistry and molecular biology*. 37: 1-28
17. Otabek, I.; Morani, A.; Shim, GJ.; Omoto, Y.; *et al.* (2004) "Estrogen receptor β regulates epithelial cellular differentiation in the mouse ventral prostate". *PNAS*, 101: 9375-9380.
18. Pelletier, G.; Labrie, C. y Labrie, F. (2000) "Localization of oestrogen receptor α, oestrogen receptor β and androgen receptors in the rat reproductive organs". *Journal of endocrinology*. 165: 359-370
19. Pelletier, G. (2002) "Effects of estradiol on prostate epithelial cells in the castrated rat". *The Journal of histochemistry & citochemistry*. 50: 1517-1523.
20. Prins, GS.; Marmer, M.; Woodha, C.; Chang, W.; *et al.* (1998) "Estrogen receptor-β messenger ribonucleic acid ontogeny in the prostate of normal and neonatally estrogenized rats". *Endocrinology*.

- 139: 874-883.
21. Saunders, P. (1998) "Oestrogen receptor beta (ERβ)". *Reviews of reproduction*. 3: 164-171.
22. Soto, A. (2006). *Tesis de Doctorado*. Instituto de Neuroetología. Universidad Veracruzana.
23. Svare, B.; Bartke, A.; Doherty, P.; Mason, I.; Michael, S.; Smith, M. (1979) "Hyperprolactinemia suppresses copulatory behavior in male rats and mice". *Biol. Reprod*, 21: 529-35.
24. Tena-Sempere, M.; Navarro, J.; Pinilla, L.; Gonzales, L. *et al.* (2000) "Neonatal exposure to estrogen differentially alters estrogen receptor α and β mRNA expression in rat testis during postnatal development". *Journal of endocrinology*, 165: 345-357.