



Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

Facultad de Farmacia y Bioquímica

Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

**Efecto del silenciamiento génico de receptores de
bradicinina sobre proliferación neuronal y glial en el
hipocampo de ratones C57BL/6:relación con el
trastorno bipolar**

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

José Fernando SALVADOR CARRILLO

ASESORES

Víctor Luis IZAGUIRRE PASQUEL

Alexander HENNING ULRICH

Yahaira NAALDIJK

Lima, Perú

2017



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Salvador J. Efecto del silenciamiento génico de receptores de bradicinina sobre proliferación neuronal y glial en el hipocampo de ratones C57BL/6: relación con el trastorno bipolar [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2017.



Universidad Nacional Mayor de San Marcos
 Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato



086

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los Miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

EFFECTO DEL SILENCIAMIENTO GÉNICO DE RECEPTORES DE BRADICININA SOBRE LA PROLIFERACIÓN NEURONAL Y GLIAL EN EL HIPOCAMPO DE RATONES C57BL/6: RELACIÓN CON EL TRASTORNO BIPOLAR

Que presenta el Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

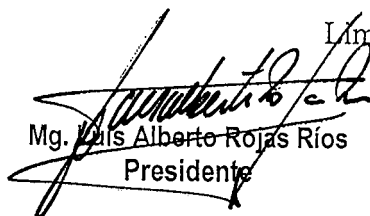
JOSÉ FERNANDO SALVADOR CARRILLO

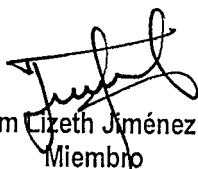
Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, y practicada la votación han obtenido la siguiente calificación:

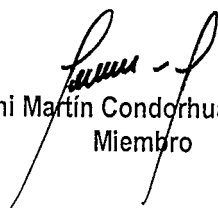
19 Diecinueve - Con Mención

en conformidad con el Art. 34.º del Reglamento para la obtención del Grado Académico de Bachiller en Farmacia y Bioquímica y Título Profesional de Químico Farmacéutico(a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Lima, 19 de diciembre de 2017.


 Mg. Luis Alberto Rojas Ríos
 Presidente


 Dra. Karim Lizeth Jiménez Aliaga
 Miembro


 Dr. Yovani Martín Condorhuamán Figueroa
 Miembro


 Méd. José Ángel Mercedes Ortiz Rodríguez
 Miembro

"FARMACIA ES LA PROFESIÓN DEL MEDICAMENTO, DEL ALIMENTO Y DEL TÓXICO"



RESUMEN

El trastorno bipolar (TB) es un trastorno psiquiátrico que afecta alrededor del 15% de la población mundial. Es caracterizado principalmente por repentinos episodios de manía y depresión, sin embargo, el deterioro de las funciones cognitivas también son síntomas relevantes que perjudican la calidad de vida de los pacientes, por ello, se han realizado diversos estudios para poder entender los mecanismos moleculares responsables del desarrollo y progresión de este trastorno mental. La proliferación neuronal en el hipocampo es un importante proceso celular debido al impacto sobre la funciones cognitivas en los mamíferos, por esta razón, ha sido estudiado en diversas enfermedades neurodegenerativas y trastornos psiquiátricos. Basados en que el TB ha sido asociado como una condición inflamatoria donde el sistema de las cininas podrían tener un importante papel, el objetivo de este trabajo fue investigar el efecto del silenciamiento de los receptores B1 y B2 sobre la proliferación de los astrocitos, microglías y neuronas en el hipocampo de ratones machos adultos C57BL/6. Nuestros resultados mostraron alteraciones en la expresión génica de los marcadores moleculares de los astrocitos maduros e inmaduros en los ratones *knockouts* (KO) B2 (-/-) y B1B2 (-/-) sugiriendo un papel del sistema de las cininas durante las diferentes etapas de maduración de estas células gliales. Por otro lado, solamente los ratones KO B1B2 (-/-) presentaron una reducción de la expresión génica de su marcador molecular para la proliferación de las microglías. Este resultado podría ser explicado a través de la hiperactivación de la proteína GSK-3 que lidera la activación de vías apoptóticas cuando el sistema de las cininas es bloqueado. Finalmente, ningún grupo de animales KO presentó alteraciones en la expresión génicas del marcador de proliferación neuronal. Por lo tanto, se concluye que el silenciamiento génico de los receptores B1 y B2 altera la proliferación de las células gliales, pero no la proliferación neuronal.

Palabras claves: trastorno bipolar, sistema de las cininas, proliferación celular, neuronas, células gliales.

ABSTRACT

Bipolar disorder (BD) is a psychiatric disorder that affects up to 15% of the worldwide population. It is mainly characterized by sudden periods of depression that alternate with periods of mania; nevertheless, cognitive function impairments are also relevant symptoms since they affect patient's quality of life. Multiple efforts have been made to elucidate the molecular mechanisms involved in the development and progression of this mental disorder. Neuronal proliferation in the hippocampus is an important cellular process due to its impact on mammal's cognition, for this reason, it has been studied in several degenerative diseases and mood disorders. Since BD has been viewed as an inflammatory condition where the kinin system may have a relevant role, the aim of this study was to investigate the effect of B1 and B2 receptors gene silencing on the microglial, astrocyte and neuronal proliferation in the hippocampus of male mice C57BL/6. Our results showed that gene expression of mature and immature astrocyte proliferation markers were altered in B2 (-/-) and B1B2 (-/-) knockout (KO) animals, suggesting that kinin system plays an important role during maturation stages of these glial cells. On the other hand, only B1B2 (-/-) KO animals had a reduction in their gene expression markers for microglial proliferation. This outcome could be explained by a hyperactivation of GSK-3 protein that lead to apoptotic pathways when kinin system is blocked. Finally, none of the groups of KO animals showed alterations in the gene expression of the neuronal proliferation marker. In conclusion, these data show that genetic silencing of B1 and B2 receptors alters glial cells proliferation, but not neuronal proliferation.

Key words: Bipolar disorder, kinin system, cell proliferation, neuron, glial cells.