

CONICET



I I B i o



Escuela de  
Bio y Nanotecnologías  
EByN\_UNSAM

Instituto de Investigaciones Biotecnológicas  
Escuela de Bio y Nanotecnologías  
Universidad Nacional de San Martín  
CONICET

Estudio de la función del gen *nmgp-1*  
de *Caenorhabditis elegans*:  
Análisis de la respuesta al estrés  
y su utilidad para modelar  
enfermedades neuropsiquiátricas

Tesis para optar por el título de  
Doctora en Biología Molecular y Biotecnología

Lic. Eliana Mailén Fernández

Directora: Dra. Marcela A. Brocco  
Co-directora: Dra. Melisa C. Monteleone

Partido de Gral. San Martín, Buenos Aires, 2022

## Resumen

La exposición al estrés crónico provoca cambios en la expresión génica de los organismos. Uno de los genes modulados por el estrés es *Gpm6a*. Nuestro laboratorio ha estudiado arduamente a *Gpm6a* en modelos mamíferos y ha descrito que GPM6A está involucrada en la formación de protrusiones de membrana y en la motilidad de estas. Además, al exponer a los animales al estrés crónico, los niveles del transcritto de *Gpm6a* disminuyen y este efecto es revertido por la administración de antidepresivos. A pesar de la información existente, el rol de GPM6A en la respuesta al estrés aún no ha sido completamente dilucidado.

NMGP-1 es un ortólogo funcional de GPM6A en *Caenorhabditis elegans*. Debido a las similitudes entre el sistema nervioso de mamíferos y el de gusanos y a la gran cantidad de herramientas disponibles para *C. elegans*, nuestro objetivo fue investigar el rol de GPM6A en la respuesta al estrés en este modelo.

En primer lugar, identificamos el patrón de expresión de *nmgp-1* en *C. elegans*. Encontramos que NMGP-1 se expresa tanto dentro como fuera de los tejidos del sistema nervioso. Luego, investigamos las funciones de *nmgp-1* para lo cual usamos dos abordajes, el uso de cepas mutantes en *nmgp-1* y la interferencia de ARN (ARNi) de este gen. Con estas herramientas encontramos que los gusanos interferidos para *nmgp-1* muestran un retraso en la recuperación del estadio *dauer* y que la alteración de *nmgp-1* afecta la postura de huevos e induce el fenotipo de *bag of worms*. Sumado a esto encontramos que la detección de compuestos como el SDS también requiere de *nmgp-1*. Además, la disminución de la expresión de *nmgp-1* provocó alteraciones morfológicas en las neuronas sensoriales ASJ y en las mecanosensoras TRN.

En segundo lugar, evaluamos el requerimiento de *nmgp-1* frente a distintos paradigmas de estrés. Encontramos que la falta de *nmgp-1* altera la supervivencia de los gusanos sometidos a diferentes estresores e intensidades.

Finalmente investigamos la modulación de *nmgp-1* por drogas usadas para tratar patologías neuropsiquiátricas. Nuestros resultados preliminares indican la potencial utilidad de este gen y de *C. elegans* para modelar estas enfermedades.

En resumen, este trabajo describe las funciones de *nmgp-1* en *C. elegans*, los comportamientos y fenotipos en los que está involucrado, incluyendo la respuesta al estrés y, además, explora la posibilidad de usar a *C. elegans* como plataforma para *screening* de nuevas drogas para tratar patologías psiquiátricas usando a *nmgp-1* como marcador biológico.

## **Palabras clave**

Gusano C. elegans

Respuesta al estrés

Neuronas

NMGP-1

GPM6A

Estadio dauer

Ovipuesta

Quimiotaxis

Marcadores fluorescentes

NeuroPal

Interferencia de RNA

Comportamientos estereotipados

Plataforma de screening

Enfermedades neuropsiquiátricas

Nuevas drogas

Biomarcador