

Código: PICT-2017- 3038

Area temática: Ciencias Biológicas de Células y Moléculas

Proyecto: Rol de la proteína supresora de tumores Bap1 en desarrollo embrionario: implicancias terapéuticas

Investigador/a responsable: AGÜERO TRISTAN HORACIO

Resumen: Mutaciones en la proteína supresora de tumores Bap1 fueron recientemente asociadas a la formación de tumores como melanomas y mesoteliomas. Bap1 es una enzima hidrolasa de ubiquitina que interesantemente presenta un patrón de expresión complejo durante diferentes etapas del desarrollo embrionario. A pesar de la alta incidencia de pacientes con cáncer con mutaciones en bap1, actualmente no se conoce la función de bap1 en condiciones fisiológicas ni patológicas, ni sus mecanismos de regulación. Para estudiar el papel biológico de Bap1 en el contexto de un organismo vivo, se propone emplear embriones de *Xenopus tropicalis*. Este modelo de experimentación presenta una gran homología genética con humanos, siendo la similitud entre proteínas Bap1 de ambas especies de un 92%, sugiriendo una gran conservación evolutiva de la función de esta enzima. El desarrollo externo y la diploidia de los embriones de *Xenopus tropicalis* proveen herramientas únicas para llevar a cabo estudios genéticos y funcionales. Previamente demostramos que al bloquear la traducción de Bap1 durante el desarrollo temprano de embriones de *Xenopus* se obtiene un complejo fenotipo con fallas durante la gastrulación, anomalías en la diferenciación de las hojas embrionarias tempranas y en el desarrollo de células precursoras de melanocitos, como también malformaciones oculares. Para estudiar la función de Bap1 se propone desarrollar líneas transgénicas inducibles de *Xenopus tropicalis* que sobreexpresen una forma dominante negativa de Bap1. Esta forma dominante negativa produce un fenotipo idéntico al obtenido al bloquear la síntesis proteica mediante el uso de oligonucleótidos antisentido tipo morfolidos. Se generaran líneas transgénicas capaces de expresar el transgen en todo el embrión, al emplear un promotor ubicuo, y en tejidos específicos, al emplear los promotores de los genes *sox10* y *pax6*, que dirigirán la expresión de Bap1 a células precursoras de melanocitos y de la retina, respectivamente. Se realizaran experimentos funcionales para identificar blancos de acción y proteínas asociadas que actúen en conjunto con Bap1, analizando la expresión de marcadores moleculares de tejidos embrionarios tempranos afectados por la ausencia de Bap1. Las líneas transgénicas permitirán estudiar el rol fisiológico de Bap1 y particularmente, su rol patológico como consecuencia de mutaciones nulas, de alta incidencia en la progresión de canceres. El uso de líneas transgénicas es una herramienta ideal para identificar compuestos químicos que reviertan el fenotipo causado por la deficiencia de Bap1. Este análisis permitirá evaluar un gran número de compuestos químicos, con la visión final de extrapolar cualquier resultado positivo a hacia cultivos celulares humanos poseedores de mutaciones en Bap1, como una original estrategia terapéutica.

Palabras claves: *Xenopus*, transgenesis, cancer, malformaciones, mutaciones, genetica, drogas

Unidad ejecutora: Facultad de Bioquímica, Química y Farmacia