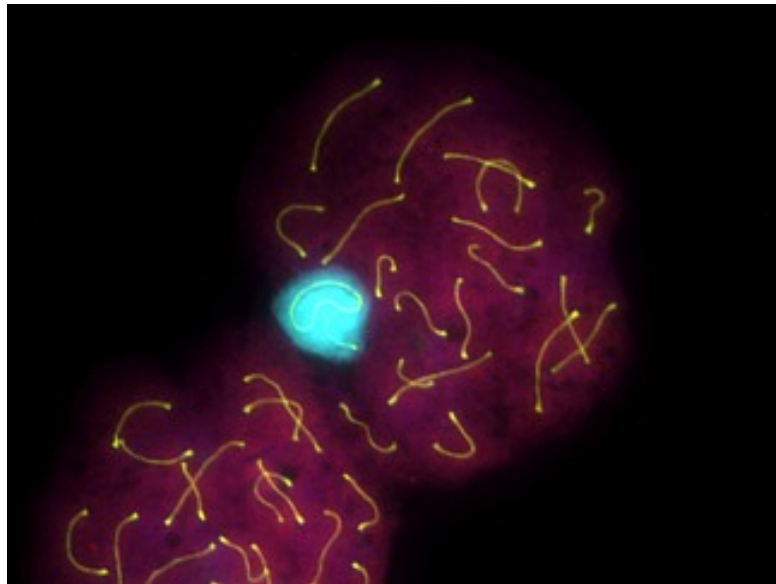


03/2012

Proteína ATR: vigilando la meiosis (Premio Aposta UAB 2011)



Todas nuestras células tienen dos copias de cada cromosoma excepto las sexuales para que, al unirse el óvulo y el espermatozoide, generen de nuevo un individuo con toda la dotación genética, mitad de la madre, mitad del padre. El proceso por el cual las células sexuales, o gametos, reducen su número de cromosomas a la mitad se llama meiosis. Esta, además, tiene la misión de aportar variabilidad a la especie combinando los genes del padre y de la madre. Para ello, se generan roturas en los cromosomas del propio individuo que son reparados mediante mecanismos de recombinación homóloga. El problema es que estas roturas deben ser reparadas correctamente para que no se produzcan mutaciones heredables que puedan conducir a enfermedades o malformaciones. Este proyecto del grupo de investigación dirigido por el Dr. Ignasi Roig, galardonado con un Premio Aposta 2011 de la UAB, pretende estudiar las funciones y los mecanismos de acción de la

proteína ATR, implicada en la reparación del daño en el ADN, durante la meiosis.

La meiosis es la división celular especializada mediante la cual las células se dividen para formar gametos haploides (con una sola copia de cada cromosoma), es decir espermatozoides y ovocitos. A través de dos rondas de división sucesivas se reduce el número de cromosomas a la mitad, y, así, se garantiza la dotación cromosómica de la especie en la fecundación. Durante la primera división meiótica se producen roturas en el ADN de forma deliberada. Estos se deben reparar y esto tiene como consecuencia que los cromosomas se apareen, conduciendo a un intercambio de material genético entre ellos mediante procesos de recombinación. Errores en estos eventos pueden provocar problemas en la integridad del genoma, llegando a generar gametos defectuosos.

Así pues, no es de extrañar que estos procesos se encuentren altamente controlados de manera que, si se producen errores, se activan mecanismos que detienen el ciclo celular, y en el caso de ser irreparables, pueden provocar la muerte de la célula. La proteína ATR, que forma parte del mecanismo de respuesta al daño en el ADN, parece estar involucrada en los procesos de apareamiento y recombinación meióticos. Aunque se conoce su localización durante la primera división meiótica, aunque no se conocen cuáles son las funciones exactas que desarrolla. Este hecho es debido a que el ATR es esencial para el desarrollo embrionario, y por tanto los estudios relacionados con la función de ATR son muy escasos ya que hasta ahora no existía ningún modelo animal viable que presentara esta proteína mutada.

Recientemente, se ha desarrollado un modelo de ratón con una mutación en el gen de ATR que provoca la reducción de los niveles de la proteína hasta ser casi indetectables, pero suficientes para permitir el desarrollo embrionario del animal. Además, se están diseñando fármacos que inhiben específicamente la proteína ATR para ser utilizados en terapias anticancerígenas. Estos dos modelos nos permitirán estudiar el rol de la ATR durante la meiosis. El objetivo de este proyecto Aposta, que realizará la doctoranda Sarai Pacheco, es analizar con técnicas genéticas y de biología celular las funciones de la proteína ATR durante la división meiótica. Nuestro propósito es inhibir la función de la proteína mediante herramientas genéticas y farmacológicas para inferir qué papel juega en la progresión de la división meiótica, gracias a técnicas citológicas, histológicas y moleculares.

El estudio de esta proteína, y el desempeño de nuestro objetivo supondrá un gran avance en el campo de la investigación en la meiosis de mamíferos. Existen muchos indicios para suponer el importante papel que tiene ATR en los mecanismos de control de la meiosis que impiden la progresión de células defectuosas y la formación de gametos aberrantes. Este proyecto, por un lado, nos ayudará a aumentar el conocimiento sobre la implicación de los procesos de apareamiento y recombinación en la producción de gametos aneuploides, que sabemos que están relacionados con la infertilidad humana y la presencia de defectos en recién nacidos. Por otra parte, el análisis del efecto que los fármacos inhibidores de ATR tienen sobre la gametogénesis masculina nos dará información sobre los posibles efectos secundarios que provocarían estos fármacos anticancerígenos en la línea germinal.

Ignasi Roig

ignasi.roig@uab.cat

[View low-bandwidth version](#)