

Charla

Caracterización del factor de splicing cwf15 y su relación con el procesamiento del ARNm y la inestabilidad genómica



Félix Reyes-Martín & Víctor A. Tallada

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide/Consejo Superior de Investigaciones Científicas. 41013 Sevilla, España

Palabras clave: splicing, inestabilidad genómica, procesamiento de ARNm, R-loop, cwf15

RESUMEN

Introducción: Los daños en el ADN que no se reparan llevan a la senescencia celular, la apoptosis y a la generación de tumores. Los R-loop son híbridos de ADN:ARN que se forman cuando se producen problemas con la transcripción o la replicación del material genético. Estos R-loops conducen inevitablemente a la formación de roturas de doble cadena (DBS) y, por ende, a la inestabilidad genómica. En los últimos años, se han identificado numerosos factores de procesamiento de ARN conservados evolutivamente que previenen la inestabilidad genómica mediada por la formación de R-loop (Li y Manley, 2005; Santos-Pereira et al., 2014). En este proyecto fin de máster se caracteriza, utilizando la levadura de fisión *Schizosaccharomyces pombe*, un mutante en un factor asociado al spliceosoma, *cwf15*, que produce inestabilidad genómica asociada al metabolismo del ARNm.

Métodos: Para el estudio de la función del gen *cwf15* se aplicaron técnicas celulares, moleculares y de microscopía confocal en células vivas a tiempo real y análisis genéticos para la caracterización del fenotipo mutante, así como aproximaciones transcriptómicas para determinar qué aspectos del procesamiento de ARN están afectados.

Resultados y conclusiones: Diversas interacciones genéticas negativas con factores de procesamiento de ARNm confirman que la proteína *cwf15* está implicada en splicing. Sin embargo, sorprendentemente, la pérdida de función del gen provoca la incapacidad de elongación del huso, un defecto específico en la segregación del material genético esencial para el mantenimiento de la integridad genómica. La formación de numerosos acúmulos del marcador *rad22* en el núcleo pueden apuntar a problemas de hiperrecombinación causados por un aumento de los daños en el ADN. Este aumento se reduce drásticamente por la sobreexpresión de la *RNAsaH*, lo que lleva a pensar que la causa molecular de la inestabilidad genómica es la formación masiva de R-loops. Por otro lado, los datos de RNA-seq parecen indicar que existen defectos en la terminación de la transcripción, sugiriendo una novedosa conexión entre la maquinaria de splicing, o algunos de sus factores, y el procesamiento del extremo 3' del mRNA.

BIBLIOGRAFIA

Liu, T y Huang, J. (2014) Quality control of homologous recombination. *Cell. Moll. Life. Sci.* 71:3779-3797

Li, X y Manley, J L (2005) Inactivation of the SR protein splicing factor ASF/SF2 results in genomic instability. *Cell* 12;122(3):365-78.

Santos-Pereira JM, Herrero AB, Moreno S, Aguilera A. (2014) Npl3, a new link between RNA-binding proteins and the maintenance of genome integrity. *Cell Cycle.* 13(10):1524-9