

Libro de Resúmenes online**[Buscador de comunicaciones aceptadas]****XXXVI Congreso SEBBM****Madrid, 4-6 de septiembre de 2013****Sociedad Española de Bioquímica y Biología Molecular****P03-12 (R03-04)**

La deficiencia de C-Raf causa defectos en la cóclea y sordera neurosensorial profunda en el ratón

Rocío de Iriarte¹, Marta Magariños², Ulf R. Rapp³, Isabel Varela-Nieto⁴

¹Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", Consejo Superior de Investigaciones Científicas-Universidad Autónoma de Madrid (CSIC-UAM), Madrid, ES, ²Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM, Madrid. Dep. de Biología, UAM, Madrid. Unit 761, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ES, ³Instituto Max Planck para la Investigación de Pulmón y Corazón, Bad Nauheim, DE, ⁴Instituto de Investigaciones Biomédicas "Alberto Sols", CSIC-UAM, Madrid, ES. Unit 761, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, ES. IdiPAZ, Madrid, ES

El factor de crecimiento similar a la insulina de tipo I (IGF-I) es fundamental para la neurogenesis y la diferenciación neuronal durante el desarrollo del oído interno y su deficiencia está asociada con sordera en humanos y ratones. IGF-I se une a su receptor de alta afinidad y activa cascadas de señalización como la vía Ras-RAF-MEK-ERK. Las RAF quinasas son esenciales para la proliferación, supervivencia y diferenciación durante el desarrollo embrionario y en la homeostasis de tejidos adultos. En el desarrollo del oído interno de pollo la activación de C-RAF y B-RAF juegan un papel clave en la neurogenesis ótica. Para profundizar en el estudio del papel de las RAF quinasas en el receptor auditivo, hemos analizado los patrones de expresión de mRNA y proteína de *Raf1* en el oído interno de ratón a lo largo del desarrollo. Para analizar su relevancia funcional hemos estudiado el fenotipo del ratón deficiente en *Raf1* (*Raf1*^{-/-}). Estos mutantes presentan una pérdida auditiva neurosensorial profunda en todas las frecuencias con un umbral auditivo medio de 90 dB SPL. El estudio de la citoarquitectura general de la cóclea indica que las principales estructuras y tipos celulares se han formado, aunque se altera la expresión de proteínas esenciales para la audición, como la reducción en los niveles del canal de potasio Kir4.1 en la estra vascular en ratones *Raf1*^{-/-}. Además, experimentos de exposición a ruido demuestran

umbrales más altos y una peor recuperación en comparación con ratones expuestos a ruido de ratones *Raf1*^{+/+}. Por consiguiente, los ratones *Raf1*^{+/-} expuestos al ruido presentan defectos morfológicos en la cóclea. En resumen, estos resultados muestran que C-RAF se expresa en la cóclea durante el desarrollo y que su actividad es esencial para la correcta audición en condiciones normales y para la protección de la exposición al ruido.

Este trabajo ha sido financiado en parte por el Instituto de Salud Carlos II, Centro de Investigación en Red en Enfermedades Raras CIBERER y MICINN (SAF2011-24391).

