

Póster

Reversión de la esterilidad en mutantes de la ruta de la insulina en *Caenorhabditis elegans*



Manuel J. Muñoz Ruiz¹, Sara González Hernández^{2,*}

¹Departamento de Biología Molecular e Ingeniería Bioquímica/Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Carretera de Utrera Km 1 41013 Sevilla

²Departamento de Biología Molecular e Ingeniería Bioquímica/Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Carretera de Utrera Km 1 41013 Sevilla

Palabras clave: infertilidad; oocitos; gónadas; ARN interferente; termosensible

RESUMEN

Motivación: Las mujeres con Síndrome de Ovario Poliquístico presentan elevadas tasas de esterilidad. Actualmente no existe un tratamiento específico para este problema y el tratamiento consiste en medicación para diabéticos el cual no es eficaz. La ruta de la insulina se encuentra conservada en todos los animales y su inactivación no solo afecta la fertilidad en humanos sino también en el resto de organismos. Para poder entender los mecanismos por los que la ruta de la insulina genera infertilidad hemos utilizado *C. elegans* como organismo modelo ya que presentan numerosas herramientas metodológicas que permiten obtener conclusiones rápidamente. Previamente se ha descrito que la falta de actividad del factor de transcripción DAF-16 (homólogo a FOXO en humanos) puede revertir el efecto de esterilidad que presentan los mutantes de la ruta de la insulina. En este proyecto se pretende estudiar si es posible aumentar la progenie de los mutantes estériles mediante el silenciamiento de otros genes y si esta reversión puede producirse una vez el individuo es adulto.

Métodos:

1. Identificación y selección de los mutantes termosensibles de la ruta de la insulina con fenotipo de esterilidad
2. Estudio del efecto del ARN interferente para el gen *daf-16* en estadio adulto
3. Estudio mediante microscopía confocal de la regeneración de las gónadas en los mutantes estériles tratados con *daf-16*(ARNi)
4. Generación de una colección de bacterias productoras de RNAi de *C. elegans* con genes ortólogos a humanos

Resultados:

1. El tratamiento de ARNi de *daf-16* exclusivamente desde adulto suprime la infertilidad de la ruta de la insulina
2. Se observan claras diferencias morfológicas en las gónadas entre los grupos control y los sometidos a *daf-16*(ARNi)
3. La delección del gen *ist-1* homólogo al humano insulin receptor substrate (IRS) genera esterilidad en *C. elegans*.

Conclusiones: Se demuestra que es posible aumentar la progenie y el tamaño de las gónadas de los mutantes afectados en la ruta de la insulina al tratarlos con *daf-16*(ARNi) desde estadio adulto y no solo desde el primer estadio de desarrollo como había sido demostrado anteriormente. Esto tiene una gran relevancia ya que esta enfermedad se detecta en mujeres una vez han llegado a la edad adulta. Si el efecto observado en *C. elegans* se conserva en humanos permitiría el desarrollo de compuestos que puedan revertir la esterilidad una vez detectada la enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

- Luo S. and Murphy C.T. (2011) *Caenorhabditis elegans* reproductive aging: regulation and underlying mechanisms. *Genesis* 49: 53-65
- Luo S, Kleemann G.A., Ashraf J.M., Shaw W.M. and Murphy C.T. (2010) TGF- β and insulin signaling regulate reproductive aging via oocyte and germline quality maintenance. *Cell* 143: 299-312
- Angelo G. and Van Gilst M.R. (2009) Starvation protects germline stem cells and extends reproductive longevity in *C. elegans*. *Science* 326: 954-8