

## El gen supresor del tumor de Wilms (*Wt1*) en el desarrollo neural y en la retina adulta

**Laura Ariza Medina**

**Universidad de Málaga, Facultad de Ciencias, Dpto. Biología Animal**

El tumor de Wilms es una variedad de nefroblastoma causada por un fallo en la diferenciación de progenitores renales, y representa la segunda causa de cáncer abdominal más frecuente en niños. El gen supresor del tumor de Wilms (*Wt1*) es un regulador clave en el desarrollo del riñón y codifica para un factor de transcripción del tipo dedos de zinc  $C_2H_2$ , que se presenta en múltiples isoformas, aunque las principales se distinguen por la presencia o ausencia del exón 5 y del motivo KTS, entre los dedos de zinc 3 y 4. Las isoformas -KTS son reguladores transcripcionales, mientras que las +KTS intervienen en *splicing* e interacciones proteína-proteína. Mutaciones en el locus *Wt1* están relacionadas también con los síndromes WAGR, Denys-Drash y Frasier, que incluyen defectos genitourinarios. La falta de función de *Wt1* en ratones causa anomalías en el desarrollo de diferentes órganos, en concreto riñones, gónadas, corazón, bazo y retina.

A pesar de que el gen *Wt1* se expresa en el sistema nervioso central durante el desarrollo, son muy pocos los estudios que se han hecho acerca de su función en dicho sistema. Sólo se ha descrito, en mutantes sistémicos de *Wt1*, una menor supervivencia de las neuronas ganglionares de la retina, pero la letalidad temprana de este modelo impide ver si hay funciones en etapas posteriores y/o en adultos.

Actualmente mi trabajo se centra en el análisis de la expresión de la proteína WT1 en ratones, concretamente en neuronas del sistema nervioso central durante el desarrollo, y en la retina tanto de embriones como de adultos. Para ello se emplearán ratones derivados del cruce de la línea transgénica *Wt1*<sup>loxP</sup> cruzados con ratones Nestin<sup>CreERT2</sup>, con los que induciremos la delección condicional de *Wt1* en progenitores neuronales y neuronas embrionarias. La utilización del *driver* *Wt1*<sup>CreERT2</sup>, nos permitirá silenciar *Wt1* de forma condicional en ratones adultos mediante tratamiento con tamoxifeno, y ver los efectos de este silenciamiento en el sistema nervioso adulto. También se utilizarán ratones *Wt1*<sup>Cre</sup>;RosaYFP, en los que las células del linaje *Wt1* expresan de manera constitutiva la proteína fluorescente YFP. En estos animales se han observado lo que parece corresponder a las células de Müller de la retina como células pertenecientes al linaje de *Wt1* (estamos a la espera de confirmar estos resultados). Por último contamos con ratones *Wt1*<sup>GFP/+</sup> que informan de la expresión de *Wt1* en tiempo real a través de la proteína verde fluorescente GFP. Mediante todos estos modelos trazaremos no sólo la expresión real de *Wt1* en el sistema nervioso central y retina sino también el destino del linaje celular que expresa este factor durante el desarrollo y las consecuencias de su falta de función.