

Iniciación a la experimentación en el ámbito de la Biología Celular, Molecular, Genética y Evolutiva

Solución Actividad 5. Integración de resultados



OCW
OpenCourseWare



ZTF-FCT
Zientzia eta Teknologia Fakultatea
Facultad de Ciencia y Tecnología

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

NAZIOARTEKO
BIKAINASUN
CAMPUSA
CAMPUS DE
EXCELENCIA
INTERNACIONAL

Interpretación integrada de resultados I

- Según los datos de inmunohistoquímica, la mutación R151C es suficiente para impedir la ubicación adecuada de la proteína MC1R en la membrana plasmática.
- La presencia del alelo mutado R151C evita que la proteína MC1R se transloque desde el retículo, a través del Golgi, hasta la membrana plasmática, quedando distribuida de manera difusa en el citoplasma.



Interpretación integrada de resultados II

- El que la proteína no llegue a la membrana es congruente con la menor expresión del gen *Tirosinasa (Tyr)* observada, por RT-PCR, en células transfectadas con el alelo mutado de *MC1R* y estimuladas con UVB.
- *Tyr* codifica el enzima limitante para la síntesis de eumelanina y lo podemos emplear como sensor del estado de activación de la vía regulada por *MC1R*.
- El gen *Tyr* aumenta su expresión 10 veces en las células transfectadas con el gen *MC1R* ancestral. Sin embargo, su expresión vuelve a niveles del control en las células transfectadas con la versión mutada, indicando que la vía de síntesis de melanina no está activada.



Interpretación integrada de resultados III

La acumulación de melanina es el indicador último del estado de activación de la vía regulada por MC1R.

- La menor expresión de *Tyr* en células transfectadas con la secuencia mutada de MC1R y expuestas a UVB es congruente con la menor acumulación de melanina en estas células con respecto a las transfectadas con la secuencia de *MC1R* ancestral y expuestas a UVB. Estos resultados sugieren que la mutación R151C elimina la protección pigmento-dependiente frente a posibles daños.



Interpretación integrada de resultados IV

•La menor activación de MC1R en células que expresan la versión mutada también se concluye del análisis de la proliferación celular. Las células portando la versión ancestral humana de MC1R paran de proliferar tras su estimulación con UVB. Sin embargo, las células que expresan MC1R mutada no responden a este estímulo antiproliferativo. Estos resultados sugieren que la mutación R151C también elimina la protección pigmento-independiente, permitiendo a las células proliferar.



Interpretación integrada de resultados IV (cont.)

•Por tanto, los resultados mostrados sugieren que hay, al menos, dos mecanismos por los que la mutación R151C aumenta la probabilidad de padecer melanoma. Por un lado, la mutación elimina la protección pigmento-dependiente. Así, observamos que células que portan la mutación R151C son incapaces de activar la ruta de síntesis de melanina en respuesta a la luz UVB. Además, estas células son refractarias al estímulo antiproliferativo dependiente de la activación de MC1R, indicando que R151C también elimina la protección pigmento-independiente.



Interpretación integrada de resultados V

•A pesar de que aumenta el riesgo a padecer melanoma, la mutación R151C y otras que afectan a la funcionalidad de MC1R no están bajo selección en zonas de baja intensidad lumínica (según se deduce del análisis poblacional), posiblemente, porque en ese ambiente concreto son beneficiosas para obtener Vitamina D. Sin embargo, cualquier mutación que impida al gen MC1R activar su ruta de síntesis será rápidamente eliminada en población africana, debido a los altos valores de radiación de la zona. Se trata, por tanto, de un claro ejemplo de adaptación al ambiente.



Interpretación integrada de resultados V

•Se trata, por tanto, de un claro ejemplo de adaptación al ambiente. Es de esperar, por tanto, que cambios en el ambiente afecten de distinta forma a las poblaciones con distinto acervo genético. Por ejemplo, es esperable que un individuo del norte de Europa que porte el alelo R151C presente un mayor riesgo de melanoma si reside en regiones con elevada radiación solar. Esto explicaría la elevada incidencia de melanoma en la población caucásica australiana (de origen norte-europeo) en comparación con los aborígenes australianos (de pigmentación oscura). Por el contrario es esperable que un individuo con tez oscura que se expone a los niveles de radiación propios de latitudes altas presente déficit de Vitamina D. Esto explicaría la mayor prevalencia de la insuficiencia de Vitamina D en población afroamericana.

