

UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN



**IDENTIFICACIÓN Y CARACTERIZACIÓN FUNCIONAL DE EVENTOS DE SPLICING ALTERNATIVOS EN EL CORECEPTOR DE LA SEÑAL WNT, LA PROTEÍNA LRP6.**

Tesis doctoral presentada a la Escuela de Graduados de la Universidad de Concepción como parte de los requisitos para optar al grado de Doctor en Ciencias Biológicas

Alumno : Marcelo Alejandro Alarcón Lozano  
Profesor Guía : Dr. Giancarlo De Ferrari Valentini

2013

## RESUMEN

Alteraciones en la vía de transducción de señales de Wnt/ $\beta$ -catenina se manifiestan en variadas condiciones patológicas, incluyendo desórdenes neurológicos como la esquizofrenia, el autismo y la enfermedad de Alzheimer (EA). Al respecto, nuestro laboratorio recientemente demostró que dos polimorfismos nucleotídicos simples (SNPs) en los exónes 14 y 18 del gen que codifica para el co-receptor de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, la proteína LRP6, se asocian con el desarrollo de la EA. Se encontró que el SNP que se asocia con mayor fuerza a la enfermedad es el ubicado en el exón 18, el cual es un polimorfismo sinónimo (no cambia aminoácido). Aún cuando el alelo 14eT se asocia con la EA, depende mucho si el alelo 18eT se encuentra en el haplotipo para finalmente asociarlo con la enfermedad. Lo anterior sugiere que este SNP se encontraría en desequilibrio por ligamiento con alguna región del LRP6 aún no descrita. En esta tesis se determinó si existen eventos de splicing alternativos en LRP6. Para ello se amplificaron los 23 exones del mensajero en tejidos y líneas celulares humanas y se encontraron tres nuevas variantes: la primera pierde completamente el exón 3 (LRP6 $\Delta$ 3) y es conservada en ratón; la segunda pierde parte del exón 6 (LRP6 $\Delta$ 6); y la tercera pierde un segmento que incluye parte del exón 18, el exón 19 y parte del exón 20 (LRP6 $\Delta$ 18-20). A continuación, se determinaron los niveles de expresión de las isoformas del transcrito de LRP6 en 47 muestras de corteza temporal de 22 pacientes con EA, 11 controles y 14 individuos con otros trastornos neurológicos.

De todas las variantes examinadas, la LRP6 $\Delta$ 3 estaba significativamente aumentada en el cerebro de pacientes con EA en comparación con los controles (1,6 veces;  $p=0,037$ ) u otras

muestras patológicas (2,0 veces,  $p=0,007$ ). Además se determinó que en un análisis funcional de esta variante en la vía Wnt/ $\beta$ -catenina, se redujo significativamente la activación de esta vía. Nuestro estudio concluye que la isoforma LRP6 $\Delta$ 3 es una nueva variante del transcrito de LRP6 que reduce la activación de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina y por lo tanto tendría un rol importante en la patogénesis de la EA.

