

Jesús del Mazo Martínez

Investigador Científico
jdelmazo@cib.csic.es



PhD, 1978
Universidad Complutense de Madrid
Research Associated, 1987-1989
California Institute of Technology, CALTECH,
Pasadena L.A. (California, USA)
Profesor Honorífico, 2006
Universidad de Valparaíso (Chile)
Científico Titular, 1981
Jefe de Grupo, 1984
Investigador Científico, 2006
CIB, CSIC

Otros miembros | Other lab members:

Jesús García López
Miguel Angel Briño Enríquez
Cristina Templado Meseguer
Darío Fernández Zoppino

Eduardo Larriba Tornel
Julio Buñay Noboa
Eleni Papadopoulou

<http://www.cib.csic.es/es/grupo.php?idgrupo=18>

Biología Molecular de la Gametogénesis

Nuestro interés se ha centrado en los últimos años en la biogénesis y función de diferentes RNAs reguladores, no-codificantes, de pequeño tamaño (tales como miRNAs, piRNAs, endo-siRNAs, snoRNAs) en el desarrollo y la diferenciación de la línea germinal y la reproducción en mamíferos y su papel en la desregulación genética y epigenética mediada por algunos reprotóxicos ambientales.

Los RNAs pequeños no-codificantes (sncRNAs) son considerados como importantes reguladores postranscripcionales en el desarrollo de las células germinales. Además de microRNAs (miRNAs) endo-siRNAs y PIWI-RNAs (piRNAs), otros sncRNAs: pequeños RNA nucleolares (snoRNAs), o derivados de tRNAs o rRNAs parecen desempeñar importantes funciones reguladoras en la gametogénesis y la fertilización. Combinando secuenciación masiva (NGS), bioinformática y biología celular y molecular estamos caracterizando el panorama de expresión de sncRNAs en la diferenciación desde células germinales primordiales (PGC) hasta gametos y sus implicaciones en la fertilización y el desarrollo de preimplantación temprano. Por ejemplo, mientras algunos snoRNAs y miRNAs se expresan abundantemente en PGCs son reemplazados por piRNAs en espermatozoides y por endo-siRNAs en ovocitos y cigotos. Es interesante comprobar que la secuencia de variantes de miRNA son mas abundantes en la espermatogénesis que sus correspondientes formas canónicas.

Otras alternativas de funciones de miRNAs como los mecanismos de edición de sncRNAs también se están analizando en nuestro sistema. Así, la sustitución mediante ADAR de Adenosina por Inosina (reconocida como guanosina por la maquinaria celular [A-to-I]) en precursores de miRNAs, afecta el procesamiento de miRNAs. Descubrimos que la edición activa y la degradación de moléculas de precursor de RNAs editados ocurre durante el período de perifertilización.

También estamos aplicando estos estudios de regulación génica a la valoración del efecto de reprotóxicos. Múltiples estudios han demostrado la asociación entre exposición a sustancias tóxicas ambientales, tales como los llamados disruptores endocrinos, y disfunciones del desarrollo en las células germinales. Estamos estudiando cómo la exposición prenatal, incluso a bajos niveles de exposición, a estos compuestos puede inducir cambios epigenéticos en la expresión de miRNAs en PGCs en las siguientes generaciones no expuestas.

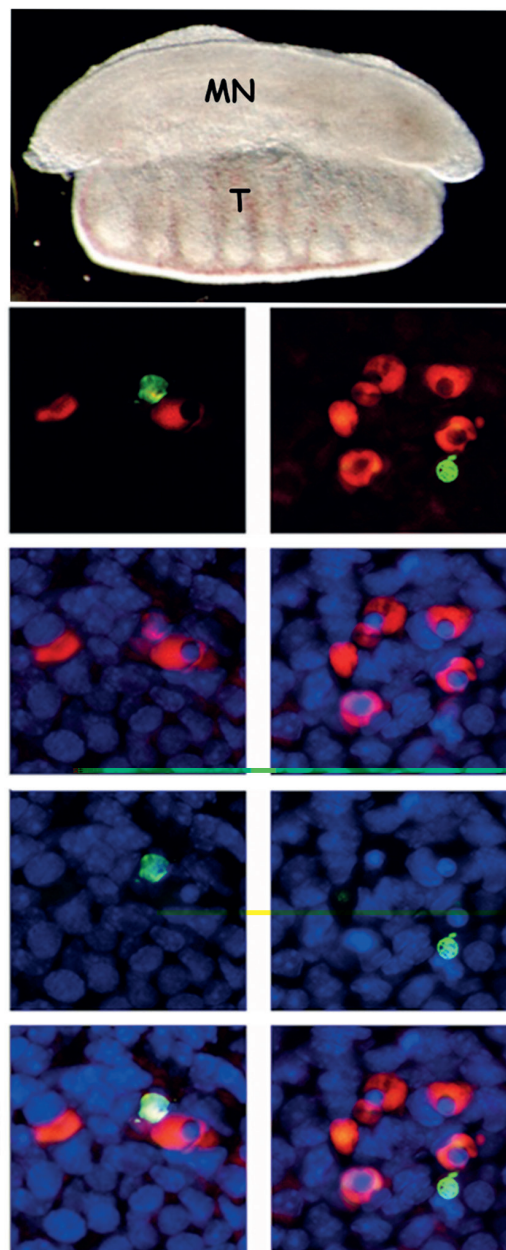


Figura 1 | Figure 1

Apoptosis en células germinales primordiales (PGCs) de ratones machos expuestos durante su vida fetal a vinclozolina (un fungicida utilizado en la agricultura, con efectos antiandrogénicos). Co-detección en microscopía confocal de apoptosis por TUNEL y marcaje específico con SSEA-1 para células PGC (13,5 días postcoitum). En la parte superior de la figura: Testis junto con el MesoNefros.

Apoptosis in primordial germ cells (PGCs) of male mice exposed during fetal life to vinclozolin (a widely used fungicide in agriculture, with antiandrogenic effects). Examples of co-detection by confocal microscopy analysis of apoptosis by TUNEL and SSEA-1 positive PGCs cells (from 13.5 days post coitum embryos). Testis showed at the top of the figure along with the MesoNephros.



Molecular Biology of Gametogenesis

In recent years, our interest has been focused in the biogenesis and function of various small non-coding regulatory RNAs (such as miRNAs, piRNAs, endo-siRNAs, snoRNAs) in the development and differentiation of the germline and reproduction in mammals and their role in genetic and epigenetic deregulation mediated by some environmental reprotoxicants.

The small non-coding RNAs (sncRNAs) are considered as post-transcriptional key regulators of germ cell development. In addition to microRNAs (miRNAs) endo-siRNAs and PIWI-interacting RNAs (piRNAs), other sncRNAs generated from small nucleolar RNAs (snoRNAs), -tRNAs or rRNAs-derivatives may also play important regulatory roles in gametogenesis and fertilization. Combining next generation sequencing (NGS), bioinformatics and cell and molecular biology approaches we are characterizing the regulatory landscape of small non-coding RNAs during germ cell differentiation from primordial germ cells (PGCs) to gameta and the consequences of the expression of the different classes of these small RNAs in fertilization and early preimplantation development. Both, microRNAs and snoRNA-derived small RNAs are abundantly expressed in PGCs but transiently replaced by piRNAs in spermatozoa and endo-siRNAs in oocytes and zygotes. Interestingly, miRNA sequence variants also shows an increment of non-canonical microRNA forms along male germ cell differentiation.

Other functional alternatives in the miRNAs such as RNA editing mechanisms are also being analysed in our system. Adenosine-to Inosine (A-to-I) editing represents a post-transcriptional modification of double-stranded RNA, including miRNA precursors. Inosine is recognized as guanosine (G) by the cell machinery, which affects the subsequent processing of edited molecules. We discovered that both active editing and the degradation of edited precursor RNA molecules occur during the perifertilization period.

We are also applying these basic gene regulatory aspects to the effect of reprotoxicants. Multiple studies demonstrated the association between exposure to environmental toxicants -such as the so-called endocrine disruptors- and developmental dysfunctions in germ cells. We are studying how prenatal exposure to this compounds could induce induces epigenetic changes in the expression of miRNAs in PGCs in the following non-exposed generations, even at low level of exposure.

Financiación | Funding

- 11-MRES-PNRPE-9-CVS-072-Nº210064934 (Ministère de l'Ecologie, du Développement Durable, des Transports et du Logement. République Francesa)
- 201020E016 (PIE)
- BFU2013-42164-R (MINECO)

Publicaciones Seleccionadas Selected Publications

- García-López J., Alonso L., Cárdenas D.B., Artaza-Alvarez H, Hourcade J.de D., Martínez S., Briño-Enríquez M. A., and del Mazo J. [2015] *Diversity and functional convergence of small non-coding RNAs in male germ cell differentiation and fertilization*. **RNA**, 21: 946-962.
- Briño-Enríquez M. A., García-López J., Cárdenas D. B., Guibert S., Cleroux E., Déd L., Hourcade J.de D, Pěkníková J., Weber M. and J. del Mazo [2015] *Transgenerational paternal effects of prenatal germ cell exposure to vinclozolin are mediated by microRNAs*. **PLoS ONE** 10(4): e0124296. doi:10.1371/journal.pone.0124296.
- J. del Mazo, J. García-López and M. Weber [2014] *Epigenetic traits of testicular cancer: from primordial germ cells to germ cell tumors*. **Epigenomics**, June 2014, Vol. 6, (3): 253-25.
- García-López J., Hourcade JdD, Alonso L., Cárdenas D.B. and del Mazo J. [2014] *Global characterization and target identification of piRNAs and endo-siRNAs in mouse gametes and zygotes*. **BBA-Gene Regulatory Mechanisms**. 1839:463-475.
- G. M. Oresti., J. García-López, M. I. Avelaño and J. del Mazo [2013] *Cell-type-specific regulation of genes involved in testicular lipid metabolism: fatty acid-binding proteins, diacylglycerol acyltransferases and perilipin*. **Reproduction** 146, 471-480.
- J. García-López, M.A. Briño-Enríquez and J. del Mazo [2013] *MicroRNA biogenesis and variability*. **BioMolecular Concepts**. 4(4): 367-380.
- M. A. Briño-Enríquez, J. Gacia-López, J. del Mazo [2013] *Especificidad de los alteradores endocrinos en la expresión génica durante el desarrollo*. **Revista de Salud Ambiental**, 13: 67-69.
- García-López, J., Hourcade, JdD, and del Mazo, J [2013] *Reprogramming of microRNAs by adenosine-to-inosine editing and the selective elimination of edited microRNA precursors in mouse oocytes and preimplantation embryos*. **Nucleic Acids Research** 41: 5483-5493.
- J. del Mazo M.A. Briño-Enríquez, J. García-López, L.A. López-Fernández and M. De Felici. [2013] *Endocrine disruptors, gene deregulation and male germ cell tumors*. **International Journal of Developmental Biology** 57: 225 - 239.

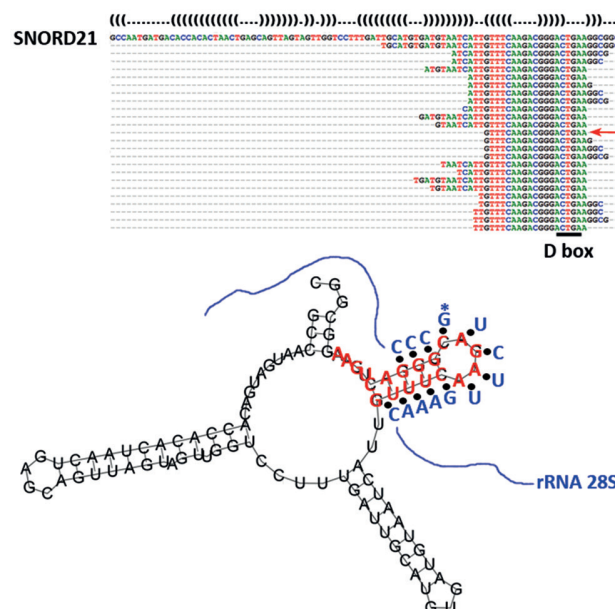


Figura 2 | Figure 2

Se ha demostrado que RNAs derivados de pequeños RNAs nucleolares (snoRNAs) pueden actuar como silenciadores de genes. SNORD21 mostró actividad del tipo miRNA. Se muestra la predicción de estructura de SNORD21 como ejemplo de snoRNA detectados en las células germinales y cigotos y la potencial region de interacción entre caja C/D (posible guía para metilación del rRNA) del snoRNAs y el rRNA.

It has been demonstrated that several small RNAs derived from snoRNAs can act as gene silencers. Predicted secondary structures of the SNORD21 as an example of small nucleolar RNAs (snoRNA) detected in germ cells and zygotes. SNORD21 showed miRNA activity. Potential base pairing interactions between C/D Box snoRNAs and rRNA are showed. The D Box motif serves as a guide for rRNA methylation.