

Circuitos reguladores de la actividad de la vía JAK2/STAT5 en líneas celulares de neoplasias mieloides

E. M. Salas, M.J. García Barchino, I. Ortiz de Mendibil, J.L. Vizmanos, F.J. Novo
Departamento de Genética, Facultad de Ciencias, Universidad de Navarra

OBJETIVOS

La vía de transducción de señales JAK/STAT se halla frecuentemente alterada en neoplasias hematológicas. Existen numerosos estudios de los principales componentes de esta vía (JAKs y STATs), así como de los reguladores negativos de la misma (PTPs, SOCS y PIAS). Aunque estudios previos han identificado algunos genes regulados por esta vía, son muchos los genes diana todavía no descritos que pueden resultar importantes en la génesis tumoral, por lo que representarían potenciales dianas terapéuticas en estas neoplasias. En el caso de las neoplasias mieloproliferativas crónicas, se ha observado que los componentes de la vía JAK/STAT implicados más frecuentemente son JAK2/STAT5.

Por ello, pretendemos identificar y caracterizar nuevos genes candidatos en líneas celulares donde modularemos el estado de activación de la vía JAK2/STAT5, además de analizar la existencia de mecanismos que pudieran cooperar o interferir en la activación de esta vía, así como las consecuencias en la expresión de sus genes diana. En concreto, estudiaremos la existencia de posibles circuitos regulados por microRNAs dentro de la vía.

MÉTODOS

Utilizamos líneas celulares en las cuales la activación de la vía JAK2/STAT5 pueda modularse por factores de crecimiento (línea M-07e donde la vía se induce por IL-3), o bien se halle constitutivamente activa (línea HEL homocigota para JAK2 V617F). Mediante qRT-PCR, analizamos la expresión de 64 genes candidatos a ser regulados transcripcionalmente por STAT5, además de la expresión de 352 microRNAs que pudieran estar regulando dicha vía en estas líneas celulares.

RESULTADOS

Seleccionamos aquellos genes cuya expresión varía al menos dos veces al estimular la vía en los que comprobaremos la interacción entre sus promotores y STAT5. También elegimos aquellos microRNAs cuya expresión varía en estas líneas de forma coherente. Es decir, si su expresión aumenta cuando se activa la vía, disminuye cuando se inhibe, o viceversa. Con todo esto creamos unas hipotéticas redes de interacción entre los genes candidatos y los microRNAs que podrían encontrarse regulándolos.

CONCLUSIONES

Hasta el momento, hemos logrado identificar 13 nuevos genes candidatos a ser regulados transcripcionalmente por STAT5, cuyos mecanismos de actuación podrían estar implicados en el desarrollo de estas neoplasias. Además, hemos identificado 21 microRNAs que podrían regular a estos genes candidatos. Utilizando las interacciones microRNA-gen diana predichas por herramientas informáticas hemos establecido nuevos hipotéticos circuitos de regulación de la vía JAK2/STAT5 en las neoplasias mieloides.

Este trabajo ha sido financiado con ayudas del Fondo de Investigación Sanitaria del Instituto Carlos III (FIS PI040037) del Ministerio de Ciencia e Innovación (SAF2007-62473), del Plan de Investigación de la Universidad de Navarra (Línea especial) y de la Fundación Caja Navarra a través del Programa "Tú eliges, tú decides" (Proyecto 10.830)