

IDENTIFICACIÓN DE GENES IMPLICADOS EN APOPTOSIS REGULADOS POR EL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN PLZF

M.V. Bernardo^a, E. Yelo^a, L. Gimeno^a, M.J. Majado^b, M.C. González^b, M.R. Álvarez-Lopez^a y A. Parrado^a

^aServicio de Inmunología. ^bServicio de Hematología. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia.

El factor de transcripción PLZF fue identificado en leucemias promielocíticas agudas (LPA, LMA-M3). Su expresión está alterada en otras leucemias, como la leucemia linfocítica crónica (LLC). PLZF es un represor transcripcional implicado en el control de la proliferación celular, supervivencia y diferenciación mieloide. Se ha descrito que su sobreexpresión produce parada del ciclo celular e inhibición del crecimiento, mientras que la alteración de su función normal debida a la presencia de las proteínas de fusión recíprocas PLZF-RARa y RARa-PLZF, resultantes de la traslocación t(11;17), está asociado al desarrollo de las LPA. Con objeto de investigar la función de PLZF en la proliferación y supervivencia del linaje linfóide, se establecieron clones estables de la línea celular linfóide T humana Jurkat, mediante transfección con vectores inducibles para la expresión de PLZF. Los estudios de proliferación celular y apoptosis mostraron un fenotipo apoptótico dependiente de los niveles de expresión de PLZF, en condiciones de baja densidad celular. Puesto que PLZF es un factor de transcripción, probablemente sus efectos biológicos estén mediados por la regulación de otros genes efectores de los mecanismos de apoptosis. Para determinar los genes dianas regulados por PLZF, realizamos un análisis cinético de la expresión genética mediante microarrays (CodeLink™, human whole genome, 55K) en los clones mencionados. Como resultado, hemos identificado unos 70 genes significativamente modulados por PLZF, relacionados con diversos procesos celulares, entre los cuales destacan algunos con clara implicación en apoptosis: TERT, al que generalmente se le asocia una función anti-apoptótica, apareció reprimido, e ID1, ID3 y TP53NP1, a los que se le atribuye una función pro-apoptótica, aparecieron inducidos. Estos resultados fueron verificados por RT-PCR cuantitativa. La identificación de estos genes es coherente con el fenotipo observado, sugiriendo que podrían ser mediadores de la función de PLZF. Estos resultados podrían permitir dilucidar el mecanismo de acción por el que PLZF ejerce la función apoptótica y su relevancia en la biología de leucemias, como las LPA y las LLC, que pueden presentar alteraciones de este factor.