

RESUMEN

El factor de transcripción Runx2 es esencial para el desarrollo del tejido óseo, pues regula la expresión de varios genes relacionados con el fenotipo osteoblástico. Una característica de este factor de transcripción es que su expresión es controlada por 2 promotores distintos, denominados P1 y P2, que dan origen a las 2 principales isoformas de Runx2. Se ha demostrado que el promotor P1 controla la expresión de la isoforma Runx2-II en células osteoblásticas y que la estimulación con la proteína morfogenética ósea 2 (BMP-2) es capaz de inducir específicamente la expresión de esta isoforma en células mesenquimales de ratón C2C12. Sin embargo, los mecanismos moleculares responsables de la regulación tejido específica y de la organización de la estructura cromatínica del promotor P1 no han sido dilucidados. Por lo tanto, es necesario un estudio de estos mecanismos para comprender la regulación de la expresión de este factor de transcripción.

Cambios en la organización cromatínica acompañan la actividad transcripcional de genes eucarióticos. Estos eventos de remodelación pueden ser mediados por 2 mecanismos principales: La participación de complejos del tipo SWI/SNF, los que alteran la estructura cromatínica en forma dependiente de ATP y la modificación covalente de histonas, donde el mecanismo más estudiado es la acetilación de histonas mediada por un equilibrio entre proteínas con actividad acetil transferasa de histonas y proteínas con actividad deacetilasa de histonas.

Hemos generado líneas celulares que expresan de manera inducible complejos SWI/SNF deficientes en su actividad ATPasa y por lo tanto inactivos. La presencia de estos complejos no afecta la transcripción de Runx2, ni son capaces de reducir el remodelamiento cromatínico en el promotor P1, indicando que ambos procesos son independientes de la actividad SWI/SNF. La inducción de la transcripción de Runx2 mediada por BMP-2 en células mioblásticas C2C12 se acompaña de un aumento significativo en la hipersensibilidad a nucleasas en la región más proximal del promotor P1. Además en células osteoblásticas se demuestra que las histonas H3 y H4 se encuentran altamente acetiladas en el promotor P1 y que factores generales que regulan la expresión de Runx2 no muestra variación en su unión al promotor en presencia de las mutantes inactivas de SWI/SNF. Por otra parte, la estimulación de las células C2C12 con BMP-2 indujo un aumento de la acetilación de histonas dentro del promotor P1 del gen RUNX2.

Estos resultados indican que la transcripción del gen Runx2 requiere principalmente de eventos que involucran la acetilación de histonas y que la remodelación de cromatina del promotor P1 es independiente de la participación de complejos SWI/SNF.