



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS NATURALES Y OCEANOGRÁFICAS



ROL DEL FACTOR DE TRANSCRIPCIÓN SALL2 EN EL CICLO CELULAR; UN POSIBLE REGULADOR DE CICLINAS

Seminario de Título presentado a la
Facultad de Ciencias Naturales y Oceanográficas
Para optar al título de Biólogo

GINESSA BELÉN SALGADO MUÑOZ

Tutora: Dra. Roxana Jaqueline Pincheira Barrera

2013

1. RESUMEN

Hoy en día, se sabe que existe una gran variedad de proteínas que regulan y controlan el ciclo celular. Dentro de estos reguladores de la progresión del ciclo celular, encontramos a los factores de transcripción, que al ser activados, adquieren la capacidad de regular la expresión génica en el núcleo celular.

Sall2 es un factor de transcripción pobremente caracterizado, miembro de la familia de proteínas *spalt-like*. Los factores de transcripción pertenecientes a la familia Spalt se caracterizan por poseer varios dominios de dedos de zinc importantes para su interacción con ADN y con otras proteínas. Sall2 ha sido vinculado a cáncer, encontrándose entre dos funciones aparentemente discordantes. De acuerdo a la información disponible, algunos datos señalan que la proteína Sall2 estaría actuando como posible oncogén debido a que se encuentra sobre-expresada en algunos tipos de neoplasias. Sin embargo, estudios realizados en células derivadas de cáncer ovárico y en fibroblastos humanos sugieren a Sall2 como un regulador negativo del crecimiento y la supervivencia celular. Datos no publicados de nuestro laboratorio indican que Sall2 se expresa diferencialmente durante el ciclo celular, aumentando significativamente sus niveles de expresión en la etapa G1/S. Además, se observó que las células deficientes de Sall2 proliferan más rápido que células *wild type*. Estas evidencias implican a Sall2 como un regulador negativo de la proliferación celular. Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para definir el mecanismo por el cual Sall2 pudiese actuar en la progresión del ciclo celular.

Para estudiar el rol de Sall2 en el ciclo celular se utilizaron fibroblastos embrionarios de ratón (MEF) provenientes de los modelos *knockout* y *wild type* para Sall2. Se evaluó la posible regulación de ciclinas por Sall2 a través de estudios bioinformáticos, identificando sitios putativos de unión para Sall2 en los promotores de varias ciclinas. A través de estudios de sincronización y re-entrada al ciclo celular, se estudió mediante *Western blot* y RT-PCR los niveles de expresión de las ciclinas. Nuestros resultados indican que en células deficientes en Sall2 existe un aumento en los niveles de ciclina E, resultado que sugiere a Sall2 como un represor transcripcional para esta ciclina. En acuerdo con esta posibilidad, ensayos de reportero de luciferasa muestran que la actividad promotora de ciclina E, es dramáticamente reprimida por la sobreexpresión de Sall2 en células HEK293.

Todos estos resultados sugieren que Sall2 tiene un rol como regulador negativo del ciclo celular, específicamente a nivel de la regulación transcripcional de la ciclina E. Sin embargo, estudios adicionales son necesarios para definir el mecanismo por el cual Sall2 se ve involucrado en la regulación.