

ESTUDIO DE LA REGULACION DE LA EXPRESION DEL ONCOGEN MURINO FGF-3

Daniel Grinberg[§], Bru Cormand[§], Akira Murakami[†], Jane Thurlow[†], Miquel Tarón[§], Gordon Peters[†] & Clive Dickson[†]

[§] Departament de Genètica, Facultat de Biologia, Universitat de Barcelona

[†] Imperial Cancer Research Fund, London, Anglaterra

El Fgf-3 (antiguamente denominado *int-2*) es uno de los siete miembros de la familia de factores de crecimiento fibroblásticos. Además de la bien conocida capacidad de inducir la proliferación de distintos tipos celulares, se ha demostrado que algunos miembros de la familia aumentan la migración celular y, dependiendo del contexto, promueven o inhiben la diferenciación celular.

Fgf-3 fue descubierto como un proto-oncogén, activado transcripcionalmente por la inserción del provirus del MMTV en tumores de mama de ratón (Peters et al, 1986). La participación de Fgf-3 en la tumorigénesis quedó demostrada en ratones transgénicos, con expresión constitutiva del gen en el epitelio mamario (Stamp et al. 1992). En la glándula mamaria normal no se detectan transcritos de Fgf-3, lo que tampoco ocurre en la mayoría de los tejidos adultos. Por el contrario, el gen es activo en diversos tejidos y diferentes lugares durante el desarrollo embrionario (Wilkinson et al. 1988, 1989). Ese patrón de expresión, que sugiere diversos roles de Fgf-3 en el desarrollo, requiere un complejo sistema de regulación, tema del presente estudio.

Para superar las dificultades que implicaría utilizar el poco abundante material embrionario, se recurrió a un sistema modelo, las líneas celulares de teratocarcinomas embrionarios F9 y PCC4. Estas células, cuando se induce su diferenciación, comienzan a expresar el gen Fgf-3, representando una situación similar a la existente en el embrión, cuando las células del endodermo primitivo (que no expresan Fgf-3) se diferencian a endodermo parietal (que sí expresan el gen).

Una vez determinada la estructura de la región promotora y la región mínima necesaria para la transcripción del gen en estas líneas celulares (Smith et al, 1988; Grinberg et al, 1991), se realizaron estudios bioquímicos, mediante "footprinting" de DNasa I y retardo en gel, y funcionales, mediante ensayos CAT, que han tenido como resultado la identificación de distintas secuencias implicadas en la regulación de Fgf-3. Algunas de estas secuencias sugerían la posible participación de factores de transcripción conocidos como AP-1 y ETS-1, ambos productos de otros oncogenes. Estudios realizados mediante retención en gel competitiva, y estudios de retención en gel con la proteína ETS-1 expresada en bacterias, descartan la participación directa de estos dos factores sobre la expresión del gen Fgf-3.

Referencias

- Grinberg et al. (1991) *Cell Growth & Differ* 2: 137-143.
- Peters G. et al. (1986) *Nature* 320: 628-631.
- Stamp et al. (1992) *Cell Growth & Differ* 3: 992-938.
- Smith et al. (1988) *EMBO J* 7: 1013-1022.
- Wilkinson et al. (1988) *EMBO J* 7: 691-695.
- Wilkinson et al. (1989) *Development* 105: 131-136.