

SHP-1 controla la expresión génica mediante la regulación de las modificaciones epigenéticas.

Ana González Corpas^{*}, M^a Jesús Orea Martínez, Begoña Colás, Santiago Ropero

Unidad de Bioquímica y Biología Molecular, Departamento de Biología de Sistemas, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, 28871 Alcalá de Henares, Madrid, España. oreamariajesus@gmail.com

I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016.

15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España.

Palabras clave: Cáncer de próstata, SHP-1, epigenética, HDAC2.

Resumen

SHP1 es una fosfotirosina fosfatasa (PTP) que se expresa principalmente en células hematopoyéticas [1] aunque también se ha descrito su presencia en tejidos sólidos como la próstata. Aunque esta proteína tiene una localización fundamentalmente citosólica, nuestro grupo ha demostrado que en líneas celulares de cáncer de próstata también está presente en el núcleo [2], y que aquí podría controlar la expresión génica. Una de las funciones de las modificaciones epigenéticas es la regulación de la expresión génica. Las modificaciones epigenéticas mejor conocidas son la metilación del DNA y las modificaciones post-traduccionales de las histonas. En este trabajo nos propusimos determinar si SHP-1 regula la expresión génica mediante cambios en la metilación del DNA. Para ello, determinamos el estado de metilación de 1507 CpGs correspondientes a 807 genes en las líneas celulares de cáncer de próstata LNCaP y PC3 en las que se anuló la expresión de SHP1 mediante siRNA. De estos ensayos seleccionamos un grupo de genes en los que la ausencia de SHP1 provoca una disminución de los niveles de metilación, concretamente GSTP1, RUNX1T1, NPY, HIN-1 y KIT. Dado que la metilación del DNA en la región promotora de los genes es una marca epigenética que se relaciona con la pérdida de expresión [3], a continuación se determinaron los niveles de mRNA de los genes seleccionados mediante qRT-PCR y observamos que la pérdida de metilación se correlacionó con un aumento en la expresión. El tratamiento de las células LNCaP con el agente desmetilante 5-aza-2-deoxicitidina confirmó que los cambios en la expresión observados se deben a cambios en la metilación ya que produjo un aumento en la expresión de los genes seleccionados. Además, el tratamiento de las células LNCaP con SAHA, un inhibidor de histonas desacetilasas, provocó un aumento de la expresión de dichos genes. Todas las modificaciones epigenéticas cooperan en la regulación de la expresión, y en concreto la metilación del DNA va asociada con la pérdida de acetilación de las histonas en el promotor de los genes que no se expresan [4], por lo que a continuación determinamos el estado de acetilación de las histonas en los promotores de los genes seleccionados y observamos que el aumento en la expresión se correlaciona con una mayor acetilación de las histonas en la región promotora de estos genes. A la vista de estos resultados nos planteamos si SHP1 podría estar interaccionando con proteínas que regulan las modificaciones epigenéticas, especialmente, proteínas encargadas de mantener la metilación del DNA y el estado de acetilación de las histonas y de esta manera estar influyendo en la expresión génica. Para ello realizamos ensayos de "Pull Down" (PD) y observamos una interacción entre SHP1 y HDAC2, proteína encargada de la desacetilación de histonas [5]. Para comprobar si lo observado mediante PD se reproducía en un ensayo in vivo se realizaron ensayos de coimmunoprecipitación (IP) con los que se confirmó lo que ya habíamos observado mediante PD. En conclusión, nuestros datos indican que en líneas celulares de cáncer de próstata SHP1 podría regular la expresión de genes con importantes funciones en el mantenimiento de la homeostasis celular mediante el control de las modificaciones epigenéticas. Este efecto podría estar mediado por su interacción con HDAC2 que estaría provocando cambios en la acetilación de las histonas en el promotor de los genes seleccionados y por tanto sería el responsable de los cambios en la metilación observados.

1. C. Wu, M. Sun, L. Liu, and G. W. Zhou. The function of the protein tyrosine phosphatase SHP-1 in cancer. *Gene*, 306(1–2): 1–12, 2003.
2. P. López-Ruiz, J. Rodríguez-Ubrea, A. E. Cariaga, M. A. Cortes, and B. Colás. SHP-1 in cell-cycle regulation. *Anticancer. Agents Med. Chem.* 11(1):89–98, Jan. 2011.
3. J. Turek-Plewa, P. P. Jagodzinski. The role of mammalian DNA methyltransferases in the regulation of gene expression. *Cell. Mol. Biol. Lett.*, 10(4):631–647, 2005.
4. T. Vaissière, C. Sawan, and Z. Herceg. Epigenetic interplay between histone modifications and DNA methylation in gene silencing. *Mutat. Res.* 659(1–2):40–8, 2008.
5. S. Ropero, M. Esteller. The role of histone deacetylases (HDACs) in human cancer. *Mol Oncol* 1:19–25, 2007.

Cita: Ana González Corpas, María Jesús Orea Martínez, Begoña Colas Escudero y Santiago Ropero Salinas (2016) SHP-1 controla la expresión génica mediante la regulación de las modificaciones epigenéticas. Comunicación oral. Actas del I Congreso de Señalización Celular, SECUAH 2016. 15-17 de marzo, 2016. Universidad de Alcalá. Alcalá de Henares, Madrid. España. *Dianas* 5 (1): e20160355. ISSN 1886-8746 journal.dianas.e20160355. URI <http://hdl.handle.net/10017/15181>

Copyright: © 2016 Ana González Corpas et al. Este es un artículo open-access distribuido bajo los términos de una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial-SinObrasDerivadas 4.0 Internacional. <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>