

ANÁLISIS DE LA EXPRESIÓN DE LOS GENES *ATP2A2* y *ATP2A3* EN LÍNEAS CELULARES HUMANAS DE CÁNCER GÁSTRICO Y DE COLON

Flores-Peredo, L., Zarain-Herzberg, A., Rodríguez, G.

**Dpto. de Bioquímica, Lab. Biología Molecular, Facultad de Medicina, UNAM
D.F. 04510 Tel (55)5623 2258, Fax (55)5616 2419, zarain@servidor.unam.mx**

La concentración del ión calcio [Ca^{2+}] regula una variedad de procesos celulares asociados con el desarrollo del cáncer, como son la proliferación, diferenciación y muerte celular. Las ATPasas de Ca^{2+} del retículo sarco(endo)plásmico (SERCA) regulan la [Ca^{2+}] en el interior del retículo endoplásmico y sarcoplásmico, y en el citosol, son codificadas por tres genes, *ATP2A1*, 2 y 3; los cuales por splicing alternativo del ARNpre-m producen isoformas cuya expresión es tejido específica y en momentos del desarrollo precisos. En muchas células se expresan al menos dos isoformas de SERCA, sin embargo el papel de cada isoforma en el crecimiento y proliferación celular no está aún bien definida.

La delección en ambos alelos del gen que codifica para las isoformas de SERCA2 es letal, sin embargo, mutaciones en solo un alelo del gen humano *ATP2A2*, resulta en la enfermedad de Darier, un desorden genético autosómico dominante que afecta la piel y se caracteriza por pérdida de la adhesión celular, proliferación y queratinización anormal. En ratones heterocigotos del gen *Atp2a2*^{+/-} envejecidos (~72 semanas), con expresión reducida de SERCA2, tienen una alta incidencia de tumores de células escamosas en piel, mucosa oral, lengua, esófago, estomago y genitales. La expresión del gen que codifica para las isoformas de SERCA3 en epitelio normal es elevada, sin embargo se encuentra disminuida o completamente ausente en cáncer de colon y estomago, donde la diferenciación *in vitro* de líneas celulares cancerosas de colon induce su expresión. En humanos con carcinoma de células escamosas orales, hay un reporte de que la metilación del promotor del gen *ATP2A2* puede suprimir su expresión y que el tratamiento con un agente hipometilante 5-azacitidina puede restaurarla, lo cual indica que la expresión reducida de éste gen en la carcinogénesis oral está ligada a un silenciamiento epigenético por metilación del ADN.

El objetivo de este trabajo es medir el nivel de expresión de ARNm y proteína de los genes *ATP2A2* y *ATP2A3* en líneas celulares humanas de carcinoma gástrico KATO-III, carcinoma de colon Caco-2 y colon normal 112-CoN. También se analiza el efecto de inhibidores de histonas desacetilasas (HDACs) y del agente hipometilante 5-azacitidina sobre la expresión de ambos genes. Los resultados obtenidos hasta el momento demuestran una expresión diferencial de los ARNm de SERCA2 y SERCA3 en las diferentes líneas celulares, siendo la isoforma SERCA2b la más abundante. En la línea celular KATO-III la expresión de ARNm para SERCA3 aumentó hasta 50 veces al agregar los inhibidores de HDACs, butirato y tributirato a las células en cultivo. Estos resultados sugieren que las HDAC juegan un papel importante en la regulación de la expresión del gen SERCA3 en líneas celulares tumorales. Se presentarán los resultados obtenidos con varios inhibidores de HDAC y 5-aza sobre la expresión de SERCA2 y SERCA3 en las diferentes líneas celulares.