



UNIVERSIDAD DE CONCEPCIÓN
FACULTAD DE CIENCIAS BIOLÓGICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO EN CIENCIAS BIOLÓGICAS
AREA BIOLOGÍA CELULAR Y MOLECULAR

Regulación Transcripcional del Gen de Ciclooxygenasa-2 (COX-2) vía Wnt/ β -catenina: contribución a la Generación de Adenovirus Condicionalmente Replicativo en Células de Cáncer Gástrico

Profesor Guía: Dr. Giancarlo De Ferrari Valentini
Dpto. de Bioquímica y Biología Molecular
Facultad de Ciencias Biológicas
Universidad de Concepción

Tesis para ser presentada a la Dirección de Postgrado de la
Universidad de Concepción

Felipe Javier Núñez Aguilera
CONCEPCIÓN-CHILE
2010

RESUMEN

El cáncer gástrico representa la segunda causa de muerte por cáncer a nivel mundial, siendo prevalente en Asia y América del Sur. Entre las características de este cáncer, se encuentra la alta expresión de la enzima ciclooxigenasa-2 (COX-2). Esta enzima, participa en el metabolismo del ácido araquidónico y su expresión es inducida por factores de crecimiento, citoquinas proinflamatorias y promotores de tumor. La activación transcripcional del gen de COX-2 involucra la participación de vías de señalización, que dependiendo del estímulo y tipo celular, conducen a la activación de factores de transcripción, que pueden ejercer un efecto regulador sobre el promotor de COX-2. Se ha demostrado que la vía de señalización Wnt está involucrada en la activación transcripcional de COX-2, sin embargo no se conoce el mecanismo preciso que modula esta respuesta en cáncer gástrico, donde se ha observado que la acumulación nuclear de β -catenina y la activación transcripcional de COX-2 están asociadas a una inhibición de la enzima Glicógeno sintasa quinasa-3 β (GSK-3 β). Lo anterior sugiere que la expresión del gen COX-2 podría ser regulada por la vía de señalización Wnt/ β -catenina a través de sus efectores nucleares. En esta tesis se estudió por tanto, la regulación transcripcional del gen COX-2 ejercida por la vía Wnt/ β -catenina y se pudo evidenciar mediante ensayos de RT-PCR y gen reportero, un efecto inductor de ésta en la expresión del gen COX-2 en células de cáncer gástrico. Además por mutación sitio dirigida y ensayos de Inmunoprecipitación de cromatina (ChIP), se comprobó un mecanismo directo de activación transcripcional con participación de un nuevo elemento de respuesta a los efectores nucleares de la vía (TCF/LEF) ubicado en el promotor de

COX-2 (core: -689/-684). Este elemento TCF/LEF fue además utilizado en la construcción de un promotor artificial, pART, y la generación de adenovirus condicionalmente replicativos en células de cáncer gástrico. La funcionalidad de los adenovirus fue ensayada, comprobando su capacidad de infección y de provocar un efecto citopático, representando así una herramienta promisoriosa para futuros ensayos *in vivo* y proyección en terapia génica.

