

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

FABP5: UN ENFOQUE TRANSCRIPTÓMICO EN BUSCA DE SUS FUNCIONES

Costa, María Lucía

Scaglia, Natalia (Dir.), Corsico, Betina (Codir.)

Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata “Profesor Doctor Rodolfo R. Brenner” (INIBIOLP). Facultad de Ciencias Médicas, UNLP.

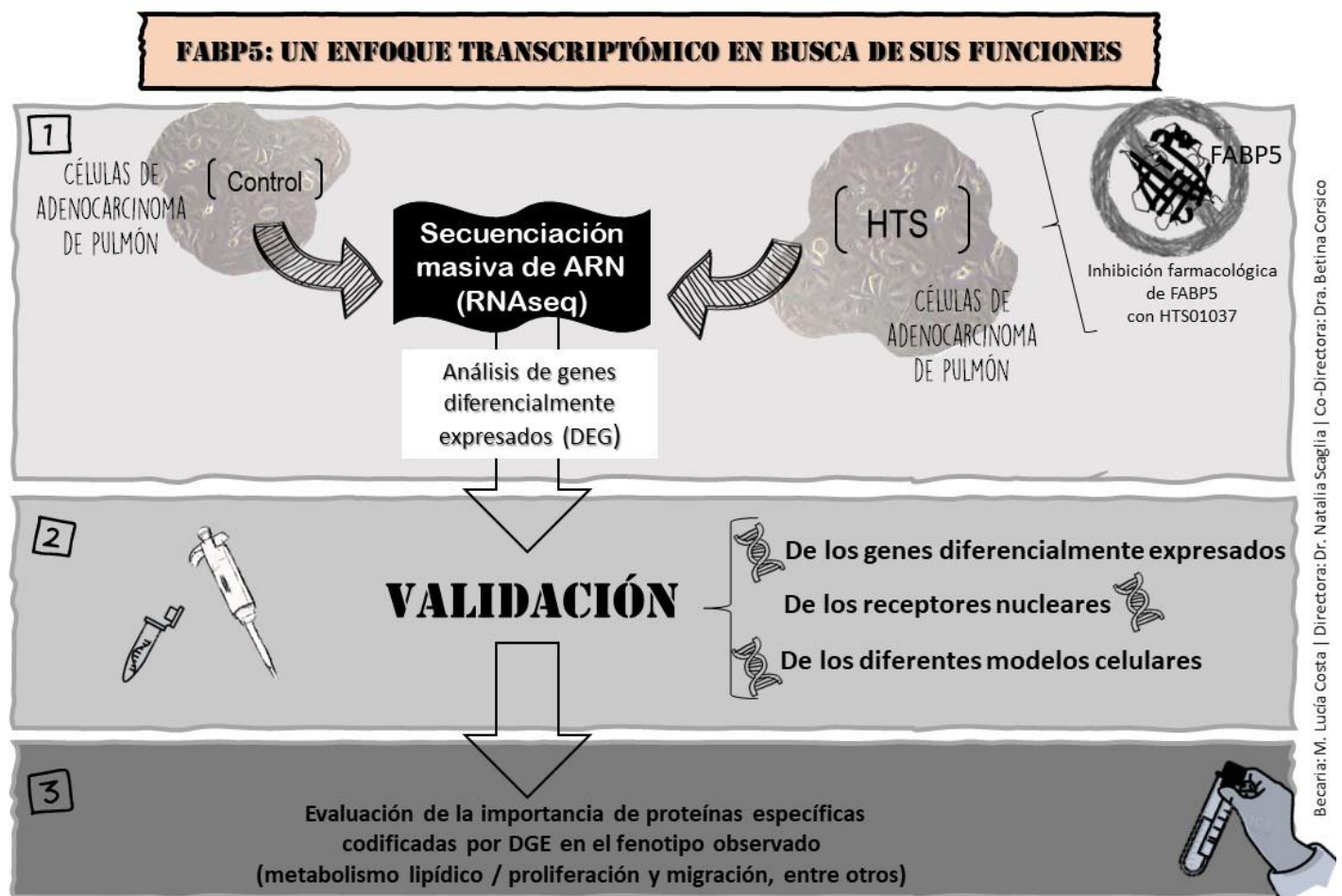
mlcosta1992@gmail.com

PALABRAS CLAVE: FABP5, Adenocarcinoma de Pulmón, Receptores Nucleares.

SEARCHING FOR FABP5 FUNCTION THROUGH A TRANSCRIPTOMIC APPROACH

KEYWORDS: FABP5, Lung Adenocarcinoma, Nuclear Receptors.

Resumen gráfico



Resumen

Las proteínas que unen ácidos grasos (FABPs) son proteínas pequeñas citoplasmáticas que se expresan en casi todos los tejidos de mamíferos. Estudios previos han ayudado a elucidar los mecanismos de transferencia de ácidos grasos (FA) por distintas FABPs, así como sus estructuras y distribución tisular. Sus funciones, sin embargo, aún están en discusión. Se ha propuesto que estas proteínas podrían amortiguar el contenido de FA libres así como direccionarlos hacia distintas rutas metabólicas. Las FABPs podrían transportar FA a diferentes compartimientos celulares dirigiéndolos hacia su oxidación, utilización en síntesis de lípidos complejos y/o regulación de factores transcripcionales. Así mismo, una de las funciones propuestas de las FABPs es la regulación de la expresión génica por medio del direccionamiento de ligandos hacia receptores nucleares (NR). La regulación de los NR por FABPs es compleja y, en muchos casos, no clara.

Trabajo previo de nuestro laboratorio mostró que la alteración de FABP5 conlleva a efectos pleiotrópicos en el metabolismo de lípidos, proliferación celular y adhesión, entre otros procesos, en células de adenocarcinoma de pulmón humano in vitro. Dada la plétora de targets de los NR que podrían estar afectados por esta FABP, un reto importante es identificar los procesos específicos en los que participa y los blancos responsables de la respuesta biológica. El plan de trabajo propone estudiar qué vías reguladas transcripcionalmente por esta FABP son responsables de las alteraciones fenotípicas observadas previamente.

Hipótesis de trabajo: La FABP5 regula el metabolismo lipídico, la adhesión y proliferación celular a través de la alteración de la expresión génica mediada por receptores nucleares.

Objetivos

1. Analizar el perfil de expresión resultante de la disminución de FABP5 por medio de RNA-Seq. Screening. Se analizará el perfil de expresión diferencial de genes (DGE) por la disminución de FABP5 en células en cultivo.
2. Validar los principales DGE. Ensayos confirmatorios.
 - a. Validar los genes diferencialmente expresados: Se validarán los resultados del análisis de RNA-Seq por PCR en tiempo real y Western Blot.
 - b. Validar los receptores nucleares: Se validarán los NR comunes que surjan del análisis de las secuencias upstream de DGE con ensayos de genes reporteros, RNA de interferencia y agonistas / antagonistas específicos de NR.
 - c. Validar los modelos celulares: Se validarán los resultados en distintos modelos celulares.
3. Evaluar la importancia de proteínas específicas codificadas por DGE en el fenotipo observado (metabolismo lipídico / proliferación y migración, entre otros) Se evaluará si los productos de los DGE por la deficiencia de FABP5 participan en la alteraciones del fenotipo celular (metabolismo lipídico, migración y proliferación, entre otros).

Multimedia

<http://sedici.unlp.edu.ar/handle/10915/114260>