

MATERIA: BIOLOGIA MOLECULAR

UNIDAD: 1°

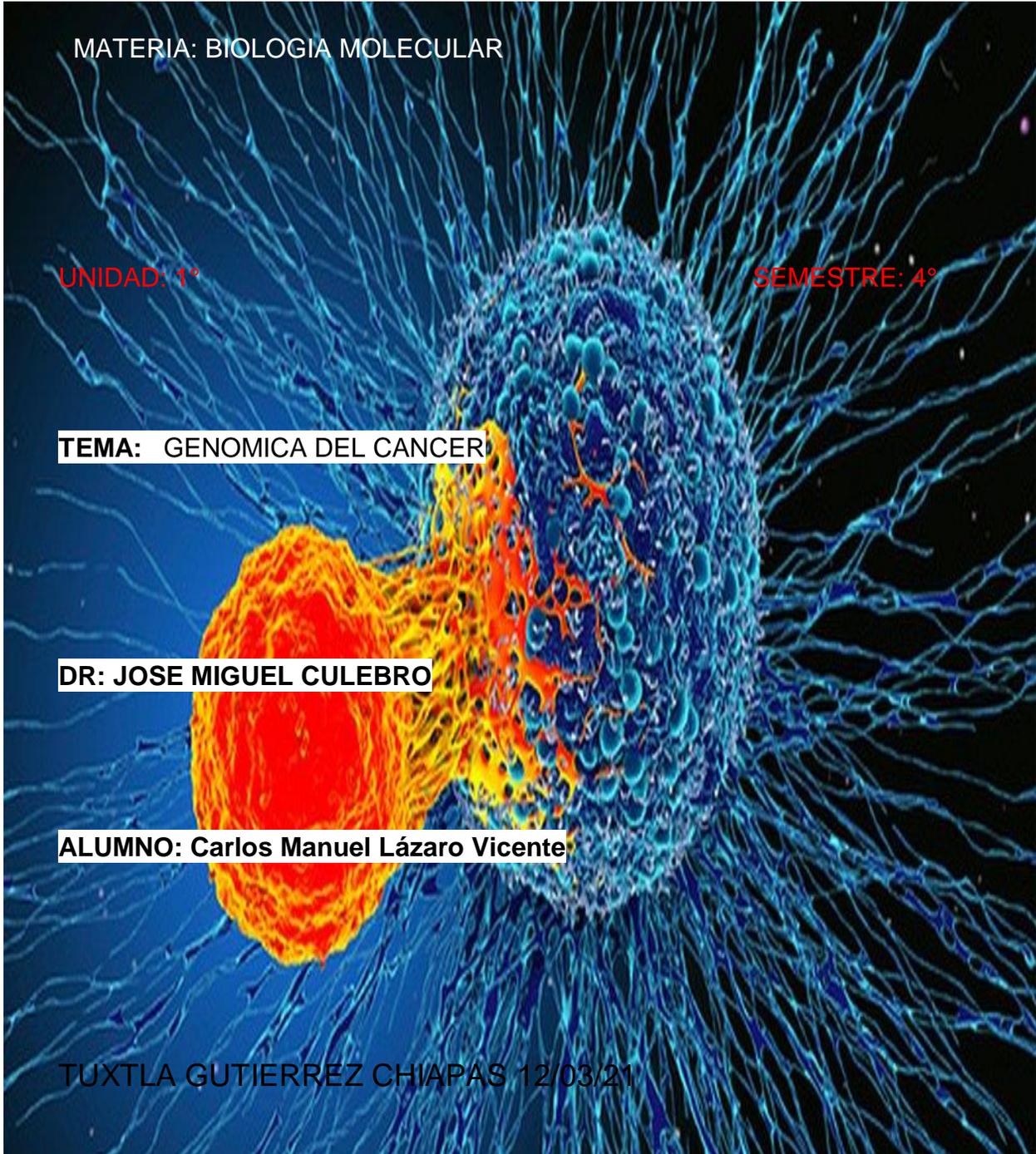
SEMESTRE: 4°

TEMA: GENOMICA DEL CANCER

DR: JOSE MIGUEL CULEBRO

ALUMNO: Carlos Manuel Lázaro Vicente

TUXTLA GUTIERREZ CHIAPAS 12/03/21



El cáncer se origina a partir alteraciones genéticas que interfieren con mecanismos esenciales para el ciclo vital de las células, como son la reparación del ADN, el control de la duplicación y la activación de la muerte celular o apoptosis. Dichas alteraciones pueden tomar forma de mutaciones en posiciones específicas del genoma, o bien la eliminación o la generación de múltiples copias de una región determinada

La información genética, antes de dar lugar a proteínas, genera moléculas de ARN mediante la transcripción y el *splicing*. El *splicing* es el mecanismo por el cual la información codificada en exones a lo largo del genoma, e interrumpida por los llamados intrones, elimina dichos intrones para dar lugar a las moléculas de ARN maduro. La mayoría de los genes dan lugar a múltiples moléculas de ARN mediante el proceso del *splicing* alternativo, y por tanto pueden producir a partir de un único gen diferentes proteínas con funciones potencialmente muy diversas, o moléculas de ARN no codificantes. El conjunto de moléculas de ARN en la célula se denomina transcriptoma, y el *splicing* es esencial para definir y entender el transcriptoma.

Aunque el cáncer se origina a partir de alteraciones en el ADN, éstas tienen un impacto en el transcriptoma, el cual puede inducir y mantener diferentes mecanismos vinculados al desarrollo del cáncer. De hecho, al ser el transcriptoma el que define la capacidad funcional de una célula, se puede considerar que es el transcriptoma el que de una forma u otra da lugar al estado tumoral. A lo largo de los últimos años, múltiples trabajos científicos han relacionado las alteraciones del *splicing* alternativo con el cáncer, y recientemente se han descubierto que dichas alteraciones son también relevantes desde un punto de vista clínico. Este es el caso de un cambio de *splicing* detectado en el gen MET en pacientes con adenocarcinoma de pulmón

El transcriptoma no sólo permite la identificación de posibles estrategias terapéuticas nuevas. Recientemente se ha observado que las alteraciones en el *splicing* alternativo también son esenciales para entender la resistencia a fármacos. Este es el caso de la terapia dirigida contra el gen *BRAF*, que aparece mutado en varios tumores, y especialmente en melanoma. Aunque existe un tratamiento específico dirigido a tumores con mutaciones en *BRAF*, se ha observado que un número de pacientes con dichas mutaciones *BRAF* no

responden a tratamiento. Un análisis del transcriptoma de dichos pacientes ha descubierto que en pacientes resistentes a la terapia, el ARN de *BRAF* carece de varios exones

Aunque estos exones no se expresan en el ARN, su secuencia genómica está aún presente en las células del tumor, por lo que se trata de un caso de *splicing* alternativo, que además ha sido asociado a mutaciones en un intrón del gen *BRAF*

También se ha demostrado que cuando se revierte el patrón de *splicing* con moléculas moduladoras del *splicing*, las células tumorales recuperan su sensibilidad a la terapia

Un mecanismo similar se ha observado en relación a terapias inmunes en leucemias linfoblásticas agudas de células B. En pacientes resistentes a terapia se ha detectado que el ARN del gen diana *CD19*, tiene un cambio de *splicing* que no ocurre en tumores no resistentes

La determinación del transcriptoma en tumores se convierte por tanto en un recurso esencial para entender las propiedades del tumor y las posibles estrategias para tratarlo. Esto adquiere especial relevancia en tumores que carecen de dianas terapéuticas conocidas o mutaciones en *drivers* conocidos que permitan establecer una estrategia terapéutica concreta. Dichos tumores son denominados *pan-negativos*, y los pacientes en estos casos no pueden beneficiarse de las terapias disponibles. Las alteraciones en el *splicing* alternativo podrían jugar un papel fundamental para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan mejorar la supervivencia de los pacientes *pan-negativos*.

En nuestro laboratorio hemos llevado a cabo recientemente un estudio de las alteraciones en cáncer en los factores que se unen a ARN y los cambios de *splicing* asociados con el fin de dilucidar dicha red de regulación

Utilizando las mismas técnicas de secuenciación del ADN, los proyectos de genómica de cáncer han podido medir el ARN presente en tumores. Hemos aprovechado el libre acceso a estos datos para determinar la relevancia del transcriptoma en cáncer. Así, usando datos del proyecto TCGA para más de 4.000 muestras de 11 tumores sólidos, hemos analizado las mutaciones, alteraciones en el número de copias y cambios de expresión de unos 1348 genes que codifican para proteínas que presentan evidencia de unión a ARNs (RBPs),

además de los cambios de *splicing* asociados a dichas alteraciones. La mayoría de las RBPs presentan cambios de expresión en algún tipo de tumor comparado con muestras normales y muchos de estos cambios están asociados a duplicaciones de las regiones genómicas del gen. En contraste, las RBPs están poco mutadas, y en general menos frecuentemente que las que ya se han observado anteriormente en otros tumores. Con el fin de estudiar el impacto de las alteraciones en estas RBPs en el transcriptoma, medimos los cambios de *splicing* potencialmente debidos a las mutaciones o los cambios de expresión de las RBPs.

Aunque los resultados obtenidos son muy prometedores, el estudio del *splicing* alternativo en cáncer no está exento de múltiples dificultades. Muchos genes presentan variabilidad en sus patrones de *splicing* entre individuos (Sebestyén et al. 2015). Aunque dicha variación individual podría ser considerada neutra en lo que respecta a la relación con estados patológicos, tampoco está claro si podría estar relacionada con riesgo a enfermedad. Por otro lado, muchas de las alteraciones del *splicing* detectadas en tumores no son de gran magnitud, y aquellas para las que se ha mostrado su relevancia, no tienen lugar en un gran número de pacientes, tal y como ocurre con las alteraciones genéticas. Una complejidad añadida consiste en la discrepancia que suelen mostrar las distintas herramientas computacionales dedicadas al estudio del *splicing* alternativo, principalmente para genes que presentan baja expresión, por lo que es difícil definir un consenso sobre cuáles son los cambios relevantes y reproducibles sólo a partir del análisis de los datos de secuenciación. Todo esto hace que la identificación de las variaciones del transcriptoma asociadas a enfermedad sean aún una cuestión por resolver.