

UNIVERSIDAD DEL SURESTE

BIOLOGIA MOLECULAR

Resumen:

DOCENTE: JOSE MIGUEL RICALDI CULEBRO

ALUMNA: AURORA FLOR D' LUNA DGUEZ MTZ

MEDICINA HUMANA

4° SEMESTRE

## EL TRANSCRIPTOMA Y LA GENÓMICA DEL CÁNCER

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. Las nuevas técnicas de secuenciación han facilitado la detección de alteraciones en el genoma de múltiples tumores y han puesto de manifiesto la variabilidad genética del tumor entre diferentes individuos y dentro de cada individuo. Dichos estudios también han permitido identificar aquellas alteraciones más probablemente relevantes, llamadas *drivers*, que dirigirían las transformaciones del tumor, y diferenciarlas de mutaciones secundarias, llamadas *passengers*. Hasta ahora, la mayoría de los estudios de genómica del cáncer se han centrado en el análisis de alteraciones que afectan a regiones que codifican para proteína, las cuales están distribuidas en unos 20.000 genes, y en cómo estos cambios afectarían a la función de dichas proteínas. Sin embargo, otros procesos relacionados con la transmisión de la información genética hasta llegar a la síntesis de proteínas han sido menos explorados.

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.

### **El *splicing* y la terapia en cáncer**

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 relacionando 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. Dicho cambio consiste en la omisión de exón en el ARN

maduro y da lugar a la eliminación de una región de la proteína que actúa como represora de la actividad catalítica (Ma et al. 2003). Sorprendentemente, los tumores que muestran dicha omisión del exón en *MET*, sin ninguna otra alteración en el gen *MET*, responden a las terapias dirigidas contra *MET*, originalmente desarrolladas para actuar contra mutaciones que afectan a la proteína (Paik et al. 2015, Frampton et al 2015). Este resultado sugiere que las alteraciones del *splicing* pueden ser consideradas como posibles dianas de terapia en cáncer. Hasta ahora, el cambio de *splicing* de *MET* se ha podido explicar como consecuencia de mutaciones en las regiones no codificantes que controlan el *splicing* de dicho exón.

### **Tras los mecanismos de *splicing* alternativo en cáncer**

Las alteraciones en el *splicing* que confieren ventaja selectiva a las células tumorales pueden ser causadas por mutaciones en las secuencias reguladoras del *splicing* o por alteraciones en la actividad de los factores involucrados en dicha regulación. Para los síndromes mielodisplásicos, leucemias linfoides y adenocarcinomas de pulmón se han descrito mutaciones frecuentes en varios factores de *splicing* (Yoshida et al. 2011, Brooks et al. 2014), pero se desconoce la relevancia de estas alteraciones en otros tipos de tumor. Los cambios en la expresión de los factores de *splicing* también pueden desencadenar procesos tumorales, y diversos factores se han definido como oncogénicos (Karni et al. 2007) o supresores (Wang et al. 2014) de tumor, dependiendo de su efecto. Tanto las mutaciones como los cambios de expresión pueden dar lugar a cambios de *splicing* en genes, los cuales a su vez pueden recapitular sustancialmente fenotipos asociados con el cáncer. Este es el caso del gen *NUMB*, para el que un cambio de *splicing* se ha relacionado con un incremento de la proliferación celular (Misquitta-Ali et al. 2011). Los mecanismos causantes del cambio de *splicing* pueden llegar a ser complejos, ya que podría estar controlado por múltiples factores.

### **Desafíos actuales en el estudio del *splicing* alternativo en cáncer**

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.