

UNIVERSIDAD DEL SURESTE
CAMPUS TUXTLA GUTIERREZ, CHIAPAS
MEDICINA HUMANA, 4TO SEMESTRE

UNIDAD I

EL PAPEL DEL SPLICING EN CÁNCER

BIOLOGIA MOLECULAR

DR. JOSÉ MIGUEL CULEBRO

DEBORA NIETO SANCHEZ

El papel del splicing en cáncer

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. 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. El splicing está controlado por múltiples complejos moleculares, compuestos principalmente por un gran número de proteínas, entre las que destacan aquellas que interactúan con los ARNs (RBPs – RNA binding proteins). Dichos complejos se unen al

ARN en distintos lugares, o motivos de unión a ARN, para mediar su procesamiento. La molécula de ARN resultante es el producto de un equilibrio entre las concentraciones y las eficiencias de los diferentes complejos actuando sobre el ARN. Cambios en dichos complejos dan lugar al splicing alternativo, el cual es un mecanismo esencial en determinados procesos biológicos como la diferenciación celular.

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 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. 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. 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. 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. Sin embargo, cabe pensar que el mismo cambio de splicing podría tener lugar debido a otros mecanismos aún por descubrir. El cambio de splicing en MET, independientemente de su origen, se convertiría en un evento con información clínica relevante o como se suele llamar, en una alteración accionable.

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.

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.

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.