



Universidad del Sureste
Campus Tuxtla Gutiérrez
“El Papel del Splicing en Cáncer”
Biología Molecular
Dr. Jose Miguel Culebro Ricaldi
Br. Viridiana Merida Ortiz
Estudiante de Medicina
4to Semestre

12 de marzo de 2021, Tuxtla Gutiérrez Chiapas

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. 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*.

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 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*).

El *splicing* y la terapia en cáncer

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. 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*. 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. 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.

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. Los mecanismos causantes del cambio de *splicing* pueden llegar a ser complejos, ya que podría estar controlado por múltiples factores. Utilizando las mismas técnicas de secuenciación del ADN, los proyectos de genómica de cáncer han podido medir el ARN presente en tumores. Las RBPs están poco mutadas, y en general menos frecuentemente que las que ya se han observado anteriormente en otros tumores. La RBP MBNL1, un factor de *splicing* asociado a la diferenciación celular (Han et al. 2013), controla el *splicing* alternativo de varios genes involucrados en el ciclo celular, incluido el gen *NUMA1*, en tumores de mama de tipo luminal.

Un incremento de la inestabilidad genómica asociada a la duplicación de centriolos en células con el cambio de *splicing* tumoral de *NUMA1* en comparación con células de control en las que *NUMA1* no tiene ese cambio. El cambio de *splicing* de *NUMA1* representa un nuevo caso de alteración del transcriptoma que contribuye a la transformación oncogénica y que sin embargo no son visibles a muchos de los análisis que se llevan a cabo actualmente con datos genómicos de cáncer.

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

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. Las tecnologías de secuenciación están mejorando a gran velocidad y permiten medir el transcriptoma cada vez a mayor profundidad, e incluso en una sola célula, por lo que la precisión en la caracterización del *splicing* irá mejorando con el tiempo. También existen nuevas tecnologías capaces de secuenciar moléculas de ARN completas. Nuevas técnicas computacionales también permiten identificar de forma efectiva las asociaciones entre las variaciones del transcriptoma y las variaciones de la secuencia genómica en regiones no codificantes por proteína, lo cual permitirá descubrir nuevos mecanismos que contribuyan al cáncer, y en especial en tumores *pan-negativos*.