



UNIVERSIDAD DEL SURESTE

PRESENTA

Lucía Guadalupe Zepeda Montúfar

CUARTO SEMESTRE EN LA LICENCIATURA DE MEDICINA HUMANA

TEMA: "El papel del splicing en cáncer"

ACTIVIDAD: Resumen

ASIGNATURA: Biología molecular

UNIDAD I

CATEDRÁTICO: Dr. José Miguel Culebro Ricaldi

TUXTLA GUTIÉRREZ; CHIAPAS A 07 DE MARZO DEL 2020

“EL PAPEL DEL SPLICING EN CÁNCER”.

INTRODUCCIÓN

Como sabemos el cáncer es un crecimiento celular anómalo que, por lo general, deriva de una sola célula anómala. Dichas células pierden los mecanismos normales de control y, por lo tanto, se multiplican continuamente, invaden los tejidos cercanos, migran a otras partes del organismo y favorecen el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos de los que se nutren.

Se dice que 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.

DESARROLLO

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.

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 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 interaccionan 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.

Se puede decir que el transcriptoma define la capacidad funcional de una célula, y se puede considerar que es el transcriptoma el que de una forma u otra da lugar al estado tumoral. 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. 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. 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. 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. 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

A pesar de las dificultades, 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.

CONCLUSIÓN: Se dice que la caracterización de las alteraciones del *splicing*, pueden ser de mucha ayuda en los pacientes, ya que ayudará a definir de una manera objetiva el pronóstico y terapéutico, su controversia es el alto costo que presenta.

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.

FUENTES BIBLIOGRÁFICAS

- Eyras, E. . (2016). "El papel del *splicing* en cáncer". 07/03/2021, de "Genética Médica News" Sitio web: https://genotipia.com/genetica_medica_news/splicing-cancer/