



El transcriptoma y la genómica del cáncer

EL TRANSCRIPTOMA Y LA GENÓMICA DEL CÁNCER

El cáncer se origina a partir de alteraciones genéticas que interfieren con mecanismo para el ciclo vital de las células, la reparación del ADN , el control de la duplicación y la activación de la muerte celular o apoptosis, pueden tomar forma de mutaciones en posiciones específicas del genoma o bien la eliminación o la generación de múltiples copias de una región determinada , han facilitado la detección de alteraciones en el genoma de múltiples tumores y de manifiesto la variabilidad genética del tumor entre diferentes individuos y dentro de cada individuo han permitido identificar aquellas alteraciones probablemente relevante , llamadas driver dirigirán las transformaciones del tumor y diferenciarlas de mutaciones secundarias, llamadas Passenger, la mayoría de los estudios de genómicas del cáncer se han centrado en el análisis de alteraciones que afectan a regiones que codifican proteínas las cuales están distribuidas en unos 20.000 genes como estos cambios afectarían a la función de dicha proteínas otro proceso relacionados con la transmisión de la información genética hasta llegar a la síntesis de proteínas.

La información genética de dar proteínas genera moléculas de ARN mediante la transcripción y 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

dicho 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 por lo tanto pueden producir a partir de un único gen diferentes proteínas con funciones potencialmente muy diversas o moléculas de ARN no codificantes. 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, 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 dan lugar al *splicing* alternativo, es un mecanismo esencial en determinados procesos biológicos como la diferenciación celular. 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, las alteraciones del *splicing* alternativo con el cáncer 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, 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*.

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* los mecanismos causantes del cambio de *splicing* pueden llegar a ser complejos, ya que podría estar controlado por múltiples factores una red de regulación en la que para cada gen que cambia *splicing* en cáncer obtenemos las RBPs que lo controlarían en cada tumor esta red nos proporciona hipótesis mecanísticas concretas que se pueden validar experimentalmente nos interesa examinar mecanismos que involucran a genes que participan en funciones celulares que juegan un papel importante en cáncer.