



**Universidad del sureste
Campus Tuxtla Gutiérrez, Chiapas
Escuela de Medicina Humana**



Título del trabajo:

Resumen El transcriptoma y la genómica del cáncer

Unidad III

Nombre de la asignatura: Biología molecular

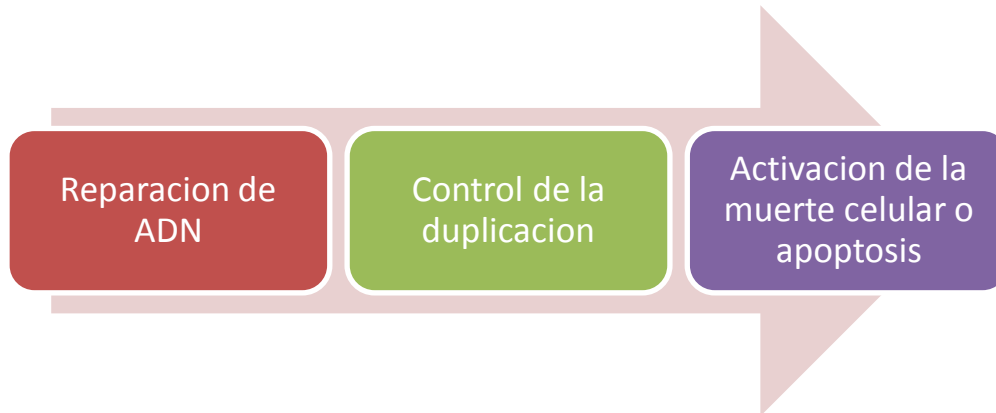
**Nombre del alumno:
Karla Zahori Bonilla Aguilar**

Semestre y grupo: 8° Semestre Grupo "A"

Nombre del profesor: José Miguel Culebro

Tuxtla Gutiérrez, Chiapas a 21 de Mayo de 2021.

El cáncer se origina a partir alteraciones genéticas que interfieren con mecanismos esenciales para el ciclo vital de las células como son:



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.

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. Dichos complejos se unen al ARN en distintos lugares, o motivos de unión a ARN, para mediar su procesamiento.

El splicing y la terapia en cáncer

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. Este resultado sugiere que las alteraciones del splicing pueden ser consideradas como posibles dianas de terapia en cáncer.

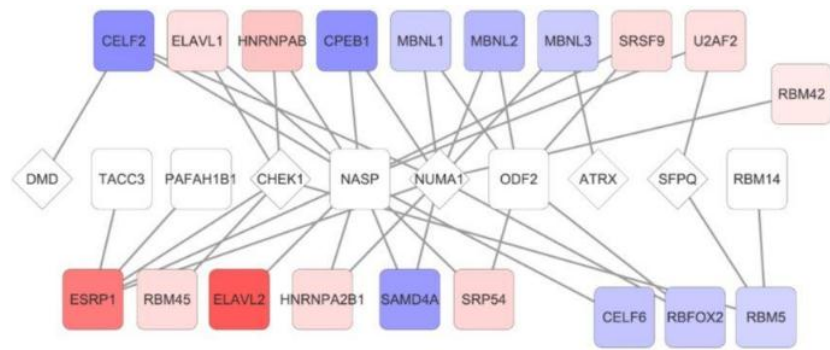
El transcriptoma no sólo permite la identificación de posibles estrategias terapéuticas nuevas. Recientemente se ha observado que las alteraciones en el splicing alternativo también son esenciales para entender la resistencia a fármacos. Este es el caso de la terapia dirigida contra el gen BRAF, que aparece mutado en varios tumores, y especialmente en melanoma.

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, pero se desconoce la relevancia de estas alteraciones en otros tipos de tumor.

La mayoría de las RBPs presentan cambios de expresión en algún tipo de tumor comparado con muestras normales y muchos de estos cambios están asociados a duplicaciones de las regiones genómicas del gen. En contraste, las RBPs están poco mutadas, y en general menos frecuentemente que las que ya se han observado anteriormente en otros tumores. Con el fin de estudiar el impacto de las alteraciones en estas RBPs en el transcriptoma, medimos los cambios de splicing potencialmente debidos a las mutaciones o los cambios de expresión de las RBPs.



Red de regulación de splicing en genes del ciclo celular en el cáncer de mama. La imagen representa la red de proteínas RBPs que interactúan con el ARN y aumentan (en rojo) o disminuyen (en azul) su expresión en el cáncer de mama. Los genes con alguna relación con el cáncer están representados por rombos. Imagen cortesía de Eduardo Eyra.

Para determinar el impacto funcional asociado al cambio de splicing de NUMA1, diseñamos oligonucleótidos antisentido (AONs) que se unen a la secuencia del exón variable del gen NUMA1 y bloquean su reconocimiento por la maquinaria de splicing. Con estos AONs logramos por tanto inducir en células normales la forma de splicing observada en tumores. Células con este cambio inducido presentaron un incremento en la capacidad proliferativa, indicando que sólo el cambio de splicing puede cambiar las propiedades celulares.

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.

Existen nuevas tecnologías capaces de secuenciar moléculas de ARN completas. Aunque dichas técnicas son aún caras y están limitadas a moléculas abundantes y de menor tamaño, pueden servir para determinar el transcriptoma en diferentes células tumorales. 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.

Los cambios con relevancia clínica podrían usarse en el diseño de estudios de cribado, permitiendo así la incorporación del estudio del splicing alternativo en las estrategias actuales de genómica personalizada de cáncer.