



Revisión

## Regulación del *splicing* alternativo: Implicaciones en el diagnóstico y tratamiento del cáncer

Nancy Martínez-Montiel<sup>a</sup>, Nora Rosas-Murrieta<sup>b</sup> y Rebeca Martínez-Contreras<sup>a,\*</sup>

<sup>a</sup>Laboratorio de Ecología Molecular Microbiana, Centro de Investigaciones en Ciencias Microbiológicas, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

<sup>b</sup>Laboratorio de Bioquímica y Biología Molecular, Instituto de Ciencias, Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla, México

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

*Historia del artículo:*

Recibido el 2 de octubre de 2013

Aceptado el 13 de febrero de 2014

On-line el xxx

*Palabras clave:*

Enfermedades genéticas

Ácido ribonucleico

Spliceostatina

### RESUMEN

La expresión de la información genética es regulada por procesos como el *splicing* del ARN mensajero, mecanismo propuesto por Phil Sharp y Richard Roberts, quienes demostraron la existencia de secuencias intrónicas, las cuales interrumpen a la mayoría de los genes estructurales en eucariotes y deben ser removidas con gran precisión. Dicha remoción de intrones se denomina *splicing*, y permite generar variantes proteicas a partir de un solo gen, cada una con funciones diversas y, a menudo, antagónicas. Actualmente se sabe que el *splicing* es la principal fuente de diversidad proteica, ya que el 70% de los genes humanos lo sufren, y defectos en este proceso originan hasta el 50% de las enfermedades genéticas, incluido el cáncer. Cuando estos defectos se presentan en genes involucrados en adhesión, proliferación y ciclo celular, repercuten en la progresión de procesos cancerosos cuyo diagnóstico, tratamiento y pronóstico puede determinarse en base a su perfil de *splicing*.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Alternative splicing regulation: Implications in cancer diagnosis and treatment

#### ABSTRACT

The accurate expression of the genetic information is regulated by processes like mRNA splicing, proposed after the discoveries of Phil Sharp and Richard Roberts, who demonstrated the existence of intronic sequences, present in almost every structural eukaryotic gene, which should be precisely removed. This intron removal is called "splicing", which generates different proteins from a single mRNA, with different or even antagonistic functions. We currently know that alternative splicing is the most important source of protein diversity, given that 70% of the human genes undergo splicing and that mutations causing defects in this process could originate up to 50% of genetic diseases, including cancer. When these defects occur in genes involved in cell adhesion, proliferation and cell cycle regulation, there is an impact on cancer progression, rising the opportunity to diagnose and treat some types of cancer according to a particular splicing profile.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

*Keywords:*

Genetic diseases

Ribonucleic acid

Spliceostatin

### Introducción

Los genes de organismos eucariotas se encuentran frecuentemente interrumpidos por secuencias no codificantes que deben ser eliminadas durante la expresión, las cuales reciben el nombre de intrones. El *splicing* (traducido al español como «corte y empalme») es el proceso mediante el cual los intrones son removidos, para producir moléculas de ARN mensajero (ARNm) funcionales al

ligarse las secuencias codificantes o exones flanqueantes. El *splicing* alternativo ocurre cuando algunos exones, intrones o porciones de los mismos son incluidos de manera diferencial para producir diversas moléculas de ARNm a partir de un mismo precursor inmaduro (pre-ARNm). El *splicing* alternativo es empleado por el 75% de los genes humanos y constituye la principal fuente de diversidad proteica en eucariotas<sup>1</sup>. Aunque se estima que entre el 15 y el 50% de las enfermedades genéticas humanas tienen su origen en algún defecto a nivel de *splicing*<sup>2</sup>, la extraordinaria contribución del *splicing* alternativo en diferentes procesos biológicos y patológicos en plantas y mamíferos apenas empieza a dilucidarse. Como ejemplo, se sabe que

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [rebeca.martinez@correo.buap.mx](mailto:rebeca.martinez@correo.buap.mx) (R. Martínez-Contreras).

diferentes episodios de *splicing* alternativo son responsables de determinar los caracteres sexuales en *Drosophila*<sup>3</sup>, de generar hormonas con actividades biológicas distintas o de producir proteínas de membrana o citoplásmicas con funciones antagónicas<sup>4</sup>. En este sentido, existe cada vez más evidencia acerca de genes involucrados en diferentes etapas del cáncer, cuyo *splicing* alternativo se ve afectado, con implicaciones en diversos procesos como la proliferación y la invasión celular, la resistencia a la apoptosis y la susceptibilidad a diferentes agentes quimioterapéuticos. De acuerdo con los datos proporcionados por el *Cancer Genome Project* del *Wellcome Trust Sanger Institute* en el Reino Unido, 488 genes humanos poseen mutaciones asociadas con algún tipo de cáncer; de manera relevante, 63 de ellos presentan mutaciones que afectan de alguna manera el *splicing* alternativo de los mismos.

Ante este planteamiento, es relevante entender los mecanismos que regulan el *splicing* en diferentes organismos, tipos celulares y condiciones ambientales. Aunque hasta el momento se conocen los principios generales que determinan el mecanismo básico del *splicing*, aún no se conoce ni la totalidad de las proteínas reguladoras ni los detalles finos que conducen a la producción de cierta isoforma en un contexto particular.

### Generalidades del *splicing* alternativo

Antes de examinar lo que ocurre durante la maduración del transcrito en diferentes células cancerosas, es necesario resumir algunos conceptos generales relacionados con el proceso de regulación del *splicing*.

Cada episodio de *splicing* permite generar diferentes moléculas de ARNm, es decir, diferentes productos proteicos a partir de un mismo molde, incrementando la capacidad codificante de los genes. Este suceso se denomina *splicing* alternativo y funciona como un sistema de encendido/apagado de la expresión de genes para la producción de proteínas específicas en cierto tipo de tejido o en determinado estadio de desarrollo, lo cual exige la regulación fina del *splicing* tanto en espacio como en tiempo.

El *splicing* es regulado por numerosos elementos que actúan en cis (secuencia del pre-ARNm), así como por factores que actúan en trans (proteínas nucleares). Dentro de los elementos en cis existen secuencias que son esenciales y que limitan las uniones exón-intrón, los cuales presentan secuencias consenso características. Existe, además, una región intrónica que antecede al inicio del exón, conocida como secuencia de ramificación (*branch point sequence*), flanqueada por una región rica en residuos de pirimidina. El grado de similitud para cada uno de estos elementos en un pre-ARNm, aunado a su posición, determinan su «fuerza» relativa, ya que cuanto más semejantes sean al consenso reportado y mejor posicionados se encuentren, serán más fácilmente reconocidos por la maquinaria del *splicing*<sup>5</sup>. Además, si estos sitios de *splicing* son alterados por alguna mutación, se podrían activar otros sitios de *splicing* vecinos que generen mensajeros aberrantes, los cuales producirán a su vez proteínas no funcionales. Existen también secuencias relativamente cortas y conservadas, las cuales pueden estimular o inhibir el reconocimiento de sitios de *splicing* débiles, las cuales se denominan potenciadores o silenciadores de *splicing*. Mutaciones en estos sitios pueden también alterar el balance necesario para generar mensajeros funcionales para la célula en cuestión.

### El spliceosoma como centro catalítico

Los elementos en cis mencionados deben ser reconocidos por *small nuclear ribonucleoprotein particles* (snRNP, «partículas de ribonucleoproteínas pequeñas»), que son los principales catalizadores del *splicing*, y por algunos otros factores proteicos que interactúan con el pre-ARNm, los cuales se ensamblan formando

un complejo activo conocido como spliceosoma, en donde ocurren las reacciones bioquímicas que dan como resultado la remoción de los intrones. El spliceosoma constituye una de las maquinarias celulares más grandes y complejas. Aunque se habían identificado cerca de 100 factores de *splicing* hasta 1999, las innovaciones tecnológicas han permitido diseccionar mejor estos complejos, y el número de proteínas que conforman el spliceosoma prácticamente se ha duplicado en la actualidad<sup>6</sup>.

Las snRNP U1, U2, U4, U5 y U6 interactúan con los diferentes sitios de *splicing* y son responsables tanto de la delimitación de las secuencias exónicas como de la remoción de los intrones. Además de las snRNP, los principales factores reguladores de *splicing* son las proteínas SR y la familia de las proteínas *heterogeneous ribonucleoprotein particles* (hnRNP, «partículas de ribonucleoproteínas heterogéneas»), cada una con secuencias blanco específicas. Actualmente se sabe que la expresión diferencial, así como los cambios en la concentración nuclear de dichos factores, pueden ser responsables de modificar las decisiones que ocurren durante el *splicing* dependiendo del tipo celular o del nivel de diferenciación. Por si fuera poco, la expresión de algunos factores de *splicing* puede estar regulada, a su vez, por episodios de *splicing* alternativo, mientras que la funcionalidad, la localización y la actividad de varios factores puede regularse también por su estado de fosforilación.

Las proteínas SR constituyen una familia de factores de *splicing* que se encuentra altamente conservada en vertebrados, invertebrados y plantas. Estas proteínas presentan un dominio de interacción proteica denominado RS debido a su alto contenido en residuos de arginina y serina, además de uno o 2 sitios de unión para ARN. En general, se ha propuesto que las proteínas SR activan el *splicing* mediante la unión a elementos potenciadores, reclutando al spliceosoma hacia el intrón adyacente. De manera interesante, la actividad de las proteínas SR puede ser modulada, además, por ciclos de fosforilación y defosforilación que afectan el plegamiento de la proteína, la capacidad de unión al ARN y las interacciones proteína-proteína, con implicaciones en el ensamblaje y catálisis del spliceosoma a través de los diversos sitios de fosforilación que se encuentran justamente en el dominio SR<sup>7</sup>.

Por otro lado, se han caracterizado más de 20 integrantes dentro de las hnRNP y se les han dado nombres alfabéticos basados en su tamaño, desde hnRNP A1 hasta hnRNP U<sup>8</sup>. Estas proteínas están implicadas en una variedad de procesos biológicos y casi todas tienen funciones documentadas en *splicing*. La habilidad de algunas hnRNP para interferir con la unión de proteínas snRNP o SR ha sido descrita en varios pre-ARNm. Estas observaciones han llevado a generalizar la idea de que las proteínas hnRNP actúan reprimiendo el *splicing*. Sin embargo, aunque la evidencia inicial mostró que hnRNP A1 reprime el *splicing* debido a que es capaz de alterar la elección del sitio donador de *splicing* y promover la eliminación de un exón alternativo, actualmente se ha propuesto también que tiene la capacidad de facilitar el *splicing* de un intrón largo<sup>9</sup>.

Resumiendo, existen secuencias en el pre-ARNm que funcionan como sitios de unión para diferentes proteínas nucleares. La combinación de la ubicación y la disponibilidad de las secuencias, junto con la concentración y funcionalidad de los factores involucrados, favorecerá la selección de determinado sitio de *splicing* y, consecuentemente, la expresión de una isoforma particular.

### Alteraciones en el *splicing* alternativo de genes involucrados en cáncer

A pesar del impacto funcional que tienen algunos episodios de *splicing* alternativo sobre la expresión de genes relacionados con procesos cancerosos, los mecanismos moleculares que regulan dicha selección se encuentran todavía poco estudiados.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/6151991>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/6151991>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)