

CÁNCER &gt;

## Logrado el primer mapa del espliceosoma, un talón de Aquiles del cáncer

El plano de esta laberíntica maquinaria celular, la más compleja en el ser humano, abre una nueva vía para diseñar tratamientos contra multitud de enfermedades



Los investigadores Juan Valcárcel y Małgorzata Rogalska, en el Centro de Regulación Genómica, en Barcelona, este miércoles.



MANUEL ANSEDE

Barcelona - 31 OCT 2024 - 19:00 CET

     6 

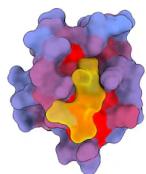
Es un hecho desconcertante, que desafía a la intuición: los [30 billones de células](#) que forman una persona comparten un mismo manual de instrucciones, ya sea una neurona del cerebro o un hueso del dedo gordo del pie. La explicación es que ese manual común funciona como un insólito libro de cocina, con el que cada célula puede elaborar un plato diferente a partir de una misma receta. Es como si en una página estuvieran escritos los ingredientes clásicos de [la paella](#): arroz, pollo, conejo, azafrán, ajo, aceite, etcétera. Cada célula lee solo unas palabras, así que una acaba haciendo una paella, pero otra puede hacer conejo al ajillo o arroz con pollo. Mismo ADN, distintos resultados, por eso un pie no se parece a un cerebro. Un equipo de científicos del Centro de Regulación Genómica de Barcelona ha logrado este jueves un hito histórico, el primer mapa de la laberíntica maquinaria encargada de este trabajo: el esplianceosoma.

El genetista [Juan Valcárcel](#) matiza que la realidad es un poco más complicada. “Las palabras, tal como están escritas en el ADN, están separadas por un montón de letras sin sentido. Las células han desarrollado una maquinaria, que yo creo que es la más compleja que tienen, para eliminar esos trozos que no tienen sentido, en un proceso llamado *splicing*”, explica Valcárcel, nacido en Lugo hace 62 años. Siguiendo el mismo ejemplo, la receta del ADN estaría escrita así: arroz osdlsdkjg pollo ugdlsgjls conejo igosgsjodi azafrán bpnemrac ajo efffeouu aceite. La maquinaria del espliceosoma, compuesta por 150 proteínas, ejecuta el *splicing*: arroz, pollo, conejo, azafrán, ajo, aceite. Y un segundo fenómeno, conocido como *splicing* alternativo, elige solo determinadas palabras: arroz con pollo, conejo al ajillo.

El ADN humano es una molécula de dos metros plegada en el interior de cada célula. Está dividida en unos 20.000 tramos, los genes, con las recetas para fabricar las proteínas esenciales para la vida: el colágeno de los huesos, la hemoglobina que transporta el oxígeno en la sangre, la miosina de los músculos. Gracias a la labor del espliceosoma, las células humanas pueden fabricar 100.000 tipos de proteínas diferentes, pese a tener solo 20.000 genes.

---

MÁS INFORMACIÓN



## Una nueva técnica ilumina el segundo secreto de la vida: el alosterismo

Valcárcel lleva desde 1986 estudiando esta enrevesada maquinaria, cuyos errores de lectura provocan millones de casos de cáncer, enfermedades raras o neurodegenerativas. El genetista cuenta que, en una ocasión, le preguntó a Margarita Salas, reconocida bioquímica y académica de la Real Academia

como corte y empalme. Salas, según recuerda Valcárcel, se quedó un buen rato pensativa. “Mira, llámalo *splicing*, da igual”, respondió la científica, [fallecida](#) en 2019.

El equipo de Valcárcel ha necesitado más de una década para realizar el primer mapa del espliceosoma, que se publica este jueves [en la revista \*Science\*](#), escaparate de la mejor ciencia mundial. La maquinaria está formada por 150 proteínas, más otras 150 que actúan en su exterior como reguladoras. Los investigadores han inactivado, de manera paciente y concienzuda, las 300 proteínas, una a una, para ver qué ocurría. Los autores han empleado células derivadas de las de [Henrietta Lacks](#), una trabajadora de los campos de tabaco que murió en 1951 en Maryland (EE UU) por un cáncer de útero.

las células u otra que inhibe que las células se mueran. O proteínas que hagan que las células cancerosas proliferen mucho o que no lo hagan. Si entendemos estos mecanismos, podemos revertir esas decisiones o, con ingeniería genética, hacer proteínas a medida”, apunta el genetista. “Este nuevo trabajo nos da una especie de mapa funcional de los 300 componentes del espliceosoma. Nos dice qué es lo que hacen en las células cancerosas a la hora de leer los mensajes de los genes”, destaca.

Valcárcel habla sentado en una gran sala de reuniones del edificio del Centro de Regulación Genómica, frente a la playa barcelonesa del Somorrostro. A su lado está la bióloga polaca [Malgorzata Rogalska](#), primera firmante del estudio. “Es muy distinto conocer la función y la estructura. La estructura es una imagen estable en condiciones perfectas, pero en nuestro cuerpo no existen condiciones perfectas. Entender cómo el espliceosoma se adapta a diversas condiciones es lo que nos ha permitido elaborar el primer mapa”, señala Rogalska, nacida en Lodz hace 37 años.

La bióloga compara el *splicing* con un proceso de montaje de una película, en la que decenas de participantes podrían asumir el mando y cambiar el significado de una escena. Una de sus conclusiones principales es que los 300 componentes del espliceosoma están tan interconectados que si falla uno puede provocar un efecto dominó. Los investigadores han manipulado la pieza SF3B1, cuyas mutaciones están asociadas a diversos tipos de cáncer, como el de mama, el melanoma y la leucemia. Su experimento mostró que la alteración desencadenó una cadena de fallos que impidió el crecimiento de la célula cancerosa. “Es un potencial talón de Aquiles que podemos aprovechar para diseñar nuevas terapias. Nuestro mapa ofrece un camino para descubrir estos puntos débiles”, celebra Valcárcel. Su plano del espliceosoma está ya disponible para la comunidad científica.

La científica [Marina Serna](#) ha iluminado la estructura del espliceosoma en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, en Madrid. Aplaudió el logro de sus colegas de Barcelona, en el que no ha participado. “El *splicing* tiene implicaciones fundamentales en cáncer”, advierte. “Este trabajo no solo ha identificado todos los factores de regulación que, si los alteras, tienen un efecto claro en la función del espliceosoma, sino que encima han sido capaces de ver cómo todos esos factores se autorregulan y regulan a otros factores de una manera tremadamente compleja. Si tocas uno no hay un efecto directo sobre otro, hay un efecto directo sobre casi todos los demás”, apunta.

Serna destaca la magnitud del desafío. La molécula de agua está formada por dos átomos de hidrógeno unidos a otro de oxígeno:  $H_2O$ . La fórmula de la proteína que enrojece la sangre, la hemoglobina, es  $C_{201}H_{404}N_{32}O_{32}S_1Fe_4$ . La estructura de una sola proteína es endiablada, pero el conjunto del espliceosoma alcanza las 300. “Y una misma proteína, en distintos momentos del ciclo de *splicing*, tiene conformaciones e interacciones distintas. El espliceosoma es una de las maquinarias moleculares más complejas que se conocen”, sentencia la investigadora.

#### SOBRE LA FIRMA



**Manuel Ansede** | 

[VER BIOGRAFÍA](#)