



WormVUS

La secuenciación de tumores humanos evidencia la complejidad de determinar los perfiles genéticos que causan malignidad. En primer lugar, existe un gran número de variantes en genes que están mutados en cáncer cuya significación funcional es incierta; en segundo lugar, un fondo genético específico con mutaciones secundarias puede potenciar el mal funcionamiento de dichas variantes. Además, otros factores, más allá del panorama mutacional, pueden influir en la variabilidad individual de los efectos de las variantes.

Estudiamos ocho mutaciones de sentido erróneo relacionadas con el cáncer en PTEN, en líneas celulares de mamíferos, levaduras y el nematodo *C. elegans*. Si bien los experimentos con mutaciones de PTEN en células son informativos sobre la actividad de la fosfatasa PIP, un organismo multicelular es capaz de clasificar las mutaciones según su potencial oncogenicidad. Mediante CRISPR-Cas, imitamos estas ocho mutaciones en el ortólogo *daf-18* de PTEN en *C. elegans* y observamos que se agrupan por penetrancia fenotípica y perfiles transcripcionales, lo que constituye una herramienta rápida para el pronóstico. Además, encontramos algunas variantes de *daf-18/PTEN* detectadas en tumores humanos que muestran un mayor potencial oncogénico al combinarse con otras mutaciones relacionadas con el cáncer, como la ganancia de función de *cdc-25.1/CDC25A*, una mutación coexistente con PTEN en ciertos tipos de cáncer. Finalmente, analizamos las características transcripcionales que subyacen a la variabilidad individual intrínseca de los gusanos isogénicos con mutaciones en PTEN y CDC25.