

BIOQUÍMICA I BIOLOGIA MOLECULAR DEL CÀNCER

Tipus d'assignatura: Optativa de segon cicle

Departament responsable: Bioquímica i Biología Molecular

Coordinadora: Dra. Montserrat Corominas (Departament de Genètica)

Distribució temporal: febrer-maig

Nombre total de crèdits: 6

Criteris d'avaluació: un examen escrit al final del semestre

Professors: Montserrat Corominas (Departament de Genètica, Fac. Biologia)

Adela Mazo (Departament de Bioquímica i Biología Molecular,
Fac. Química)

Albert Tauler (Departament de Bioquímica i Biología Molecular, Fac.
Farmàcia)

PROGRAMA DE TEORIA

1. Càncer: conceptes bàsics. Classificació segons el tipus cel.lular. Origen i desenvolupament del tumor. Característiques de les cèl.lules tumorals. Metàstasi.

2. Carcinogènesi. Carcinogènesi química i per radiació. Mecanismes d'acció. Carcinogènesi vírica: retrovirus i virus d'ADN.

3. Característiques metabòliques de les cèl.lules tumorals. Alteracions en les paràmetres de creixement. Alteracions a nivel morfològic. Alteracions a nivell de movilitat. Alteracions bioquímiques.

4. Oncogens, gens supressors de tumors i gens mutadors. Concepte d'oncogen, gen supressor i gen mutador. Detecció d'oncogens per transferència gènica. Fenotip mutador.

5. Mecanismes d'activació dels proto-oncogens i d'inactivació dels supressors de tumors. Mutació, reordenament, amplificació, inserció, deleció i canvis en l'expressió.

6. Cicle cel.lular. Concepte de cicle cel.lular. Fases del cicle cel.lular: G1, S, G2 i mitosi. Tècniques d'anàlisi del cicle cel.lular. Regulació del cicle cel.lular: les quinases dependents de ciclins (cdks). Regulació de l'activitat de les cdks.

7. La fase G1 i la transició G1/S. Principals esdeveniments durant el G1. El punt START o punt de restricció. Paper de les cdks i de les ciclins del G1 en l'inici de la fase S. Proteïna Rb, proteïnes pocket.

8. Fase S. Factors implicats en l'inici de la replicació de l'ADN. Els enzims replicatius. Associació dels enzims replicatius amb la matriu cel.lular: els replisomes. Progressió de la replicació de l'ADN.

9. Transició G2/M i la mitosi. Característiques generals de la mitosi. Paper de les cdk's en el desencadenament i progressió de la mitosi.

10. Sistemes de vigilància del cycle cel.lular (checkpoints). Control per dany a l'ADN. Control per l'ADN no replicat. El checkpoint de la mitosi. Inhibidors dels complexos ciclina- cdk's: família KIP, família INK4, p53 i la seva família

11. Factors de Creixement. Factors activadors i factors inhibidors. Definició i classificació. Multifuncionalitat i interacció dels factors de creixement. Alguns exemples: EGF, PDGF, TGF- α i HGF.

12. Receptors de factors de creixement i vies de transducció de senyals associades. Tipus de receptor: receptors associats a proteïnes G, receptors amb activitat tirosina quinasa, receptors amb activitat serina/treonina quinasa i receptors associats a proteïnes amb activitat quinasa. Proteïnes transductores activades per els receptors associats a les proteïnes G. Proteïnes transductores acoblades als receptors amb activitat tirosina quinasa: xarxes de proteïnes quinases i fosfatases: cascades de les MAPKs, cascada de la PI 3-quinasa/PKB, p70S6K. Proteïnes transductores acoblades als receptors amb activitat serina/treonina quinasa: cascada de les Smad. Proteïnes transductores acoblades als receptors associats a tirosina quinasa: Jak i STAT. Altres cascades. Interacció entre les diferents vies. Activació de cascades per contacte cel.lular.

13. Alteracions en els factors extracel.lulars i els seus receptors. Oncoproteïnes que són factors de creixement: *sis*, TGF- α . Oncoproteïnes que són receptors de factors de creixement: *erbB*, *met*, *trk*.

14. Alteracions en les vies de transducció del senyal. Oncoproteïnes que no són receptors i tenen activitat proteïna tirosina quinasa: *src*, *abl*. Oncoproteïnes amb activitat serina/treonina quinasa: *raf*, *Akt*. Oncoproteïnes que s'uneixen a nucleòtids de guanina: *ras*. Oncoproteïnes reguladores del bescanvi GTP/GDP.

15. Alteracions en la regulació de la transcripció. Oncoproteïnes de la família del AP-1. Família del oncogen *c-myc*. Oncoproteïnes de la família de receptors nuclears

16. Bases cel.lulars i moleculars de l'apoptosi. Característiques bioquímiques de la cèl.lula apoptòtica. Vies apoptòtiques: Rutes extrínseca e intrínseca. Interconnexió de vies. Paper dels mitocondris. Acció de les caspases. Alteració de l'apoptosi a la cèl.lula tumoral.

17. Gens supressors de tumors implicats en la reparació de l'ADN. Sistemes de reparació del DNA. Models d'instabilitat genètica. Gens MMR i fenotip mutador. BRCA's. Altres supressors lligats a instabilitat genètica.

18. Gens supressors implicats en el control de cicle i l'apoptosi. Interrelació entre la progressió de cicle i la inducció de mort cel·lular. Proteïnes pocke't. Factors E2F. Inhibidors de cdk's. Proteïna p53: família i reguladors. Proteïnes de la família bcl-2: bax, bak. Fas and TRAIL: lligands i receptors. PTEN.

19. Gens implicats en la Invasió tumoral. Angiogènesi. Metàstasi.

20. Cooperació entre oncogens i gens supressors en la progressió tumoral. Correlació dels canvis genètics amb els diferents estadis de creixement tumoral. Models de progressió. Mecanismes moleculars implicats en la tumorigènesi del càncer colorectal.

21. Teràpia en càncer: estratègies actuals. Conceptes generals. Estratègies terapèutiques: cirurgia, radioteràpia, quimioteràpia. Mecanismes de resistència. Bases moleculars de l'acció de la radioteràpia i dels agents quimioterapèutics emprats en clínica.

22. Teràpia en càncer: noves estratègies. Noves dianes terapèutiques. Inhibidors de les vies de transducció de senyals. Inhibidors dels complexos ciclina- cdk's. Agents estimuladors de l'apoptosi. Inhibidors de la disseminació metastàsica i la angiogènesi. Teràpia gènica: estratègies terapèutiques i vectors de transferència.

PRÀCTIQUES

- 1- Anàlisi per FACScan de la distribució en les fases del cicle cel.lular de cèl.lules Jurkat en diferents condicions de cultiu (etoposide i nocodazol).
- 2- Assaig de viabilitat per MTT en cèl.lules Jurkat tractades amb etoposide.
- 3- Determinació del percentatge de cèl.lules apoptòtiques mitjançant la capacitat d'unió a annexina V
- 4- Immunoblot amb anti poli (ADP- ribosa) polimerasa

BIBLIOGRAFIA GENERAL

Alberts B, Johnson, Lewis J, Raff M, Roberts K y Walter.

Molecular Biology of the Cell. 4rt ed. Garland Publishing, Inc. Nueva York. 2002

Cooper, G.M.

Oncogenes. Johns & Bartlett Publishing, 2nd ed. 1995.

Lattime EC. and Gerson SL.

Gene therapy of Cancer. 2nd ed. Academic Press, 2002

Lewin B.

Genes VII. Oxford University Press, Oxford, New York, Tokio. 2000

Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudaira P, Baltimore D y Darnell J.

Molecular Cell Biology. 4rt ed.. Scientific American Books Inc., New York 1999.

Muñoz, A

Cáncer: genes y nuevas terapias. Ed. Hélice, 1997

Peters V. and Vousden K.

Oncogenes and tumor suppressors. IRL Press, 1997

Vogelstein, B and Kinzler, K .

The genetic basic of human cancer. McGraw-Hill, 1998

BIBLIOGRAFIA ESPECÍFICA

INTRODUCCIÓ A LA PROLIFERACIÓ CELULAR I CÀNCER

Peto, J. (2001) Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 411: 390-395.

Abbott, A. (2002) On the offensive. *Nature* 416: 470-474.

Reya, T., Morrison, S.J., Clarke, M.F. & Weissmann, I.L. (2001) Stem cells, cancer, and cancer stem cells. *Nature* 414: 105-111.

Schatzin, A. & Gail, M. (2002) The promise and peril of surrogate end points in cancer research. *Nature Reviews Cancer* 2:19-22.

CICLE CEL.LULAR

Abrams JM. (2001) Competition and compensation: coupled to death in development and cancer. *Cell*. 2002, 110, 403-406

Coqueret, O. (2002) Linking cyclins to transcriptional control. *Gene* 299: 35-55.

Cimbora DM & Groudine M. (2001) The control of mammalian DNA replication: a brief history of space and timing. *Cell*. 2001, 104: 643-643

Classon M & Harlow E. (2002) The retinoblastoma tumour suppressor in development and cancer. *Nature Rev. Cancer*, 2 :910-917

Hanahan D, Weinberg RA. (2000) The hallmarks of cancer. *Cell*. 100 :57-70

Lowe SW & Sherr CJ. (2003) Tumor suppression by Ink4a-Arf: progress and puzzles. *Curr Opin Genet Dev*.13:77-83.

Nigg EA. (2001) Mitotic kinases as regulators of cell division and its checkpoints. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2001, 2: 21-32.

Nurse, P. (2000) A long twentieth Century of the cell cycle beyond. *Cell* 100: 71-78.

TRANSDUCCIÓ DE SENYALS, APOPTOSI I INVASIÓ TUMORAL

Bar-Sagi, D & Hall, A. (2000) Ras and Rho GTPases: a family reunion. *Cell*. 103:227-38.

Blume-Jensen, P & Hunter, T. (2001) Oncogenic kinase signalling. *Nature* 411:355-365

Carmeliet, P. & Jain, R.K. (2000) Angiogenesis in cancer and other diseases. *Nature* 407: 249-253

Chang, L & Karin, M. (2001). Mammalian MAP kinase signalling cascades. *Nature* 410:37-40.

Davis, R.J. (2000) Signal transduction by the JNK group of MAP kinases. *Cell* 103:239-52

Derynck, R., Akhurst, R.J. & Balmain, A. (2001) TGF- β signalling in tumor suppression and cancer progression. *Nature Genetics* 29: 117-129.

Evan, GI & Vousden, KH (2001) Proliferation, cell cycle and apoptosis in cancer. *Nature* 411: 342-348.

Ferri, K.F. & Kroemer, G. (2001) Organelle-specific initiation of cell death pathways. *Nature Cell Biology* 3: 255-263.

Folkman, J., Hahnfelddt, P. & Hlatky, L. (2000) Cancer: looking outside the genome. *Nature Reviews Molecular Cell Biology* 1: 76-79.

Jordan, JD, Landau, EM y Iyengar, R. (2000). Signaling networks: the origins of cellular multitasking. *Cell*. 103:193-200.

Liotta, L.A. & Kohn, E.C. (2001) The microenvironment of the tumour-host interface. *Nature* 411: 375-379.

Loeb KR, Loeb LA. (2000). Significance of multiple mutations in cancer. *Carcinogenesis* 21:379-85.

Massague J, Blain SW, Lo RS. (2000). TGF β signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell*. 103:295-309.

Newmeyer, D.D. & Fergusson-Miller, S. (2003) Mitochondria: releasing power for life and unleashing the machineries of death. *Cell* 112: 481-490.

Ostman, A & Bohmer, FD. (2001). Regulation of receptor tyrosine kinase signaling by protein tyrosine phosphatases. *Trends Cell Biol.* 11:258-66.

O'Gorman, D.M. & Cotter T.G. (2001). Molecular signals in anti-apoptotic survival pathways. *Leukemia* 15: 21-34.

Perucho, M. (1998). Cáncer del fenotipo mutador de microsatélites. *Investigación y Ciencia*, junio:46-55.

Schlessinger, J. (2000). Cell signaling by receptor tyrosine kinases. *Cell*. 103:211-25.

Shi, Y. (2002) Mechanisms of caspase activation and inhibition during apoptosis. *Mol Cell* 9: 459-470.

Steeg P.S. (2003) Metastasis suppressors alter the signal transduction of cancer cells. *Nature Reviews Cancer* 3, 55-63

APOPTOSI I TERÀPIA

Calbó J. & Mazo A. p16(INK4a) as a tumor suppressor with therapeutic applicability. *Drugs of the Future* 28, 153-166 (2003).

Carnero, A. (2002) Targeting the cell cycle for cancer therapy. *British J.Cancer* 87:129-133

Cascalló M., Calbó J. & Mazo A. (2001) Càncer i apoptosi. *Treballs de la SCB* vol 52, 39-65

Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. *Nature* 407, 770-775 (2000)

Johnstone RW., Ruefli AA. & Lowe SC. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy *Cell* 108, 153-164 (2002)

Lee S. & Schmitt CA. Chemotherapy response and resistance. *Current Op. Gen. Dev.* 13, 90-96 (2003).

Reed JC. Apoptosis targeted therapies for cancer. *Cancer Cell* 3, 17-22 (2003)

Rothenberg ML, Carbone DP. & Johnson DH. Improving the evaluation of new cancer treatments: challenges and opportunities. *Nature Reviews* 3, 303-308 (2003)

INESTABILITAT GENÈTICA I MODELS DE PROGRESSIÓ

Arends JW. Molecular interactions in the Vogelstein model for colorectal carcinoma. *J. Pathol.* 190, 412-416 (2000)

Loeb LA. Loeb KR. & Anderson JP. Multiple mutations in cancer. *PNAS* 100, 776-781 (2003)

Yamamoto H., Imai K. & Perucho M Gastrointestinal cancer and the microsatellite mutator phenotype pathway. *J. Gastroenterology* 37, 153-163 (2002)