

BIOQUÍMICA I BIOLOGIA MOLECULAR DEL CÀNCER CURS 2007-2008

Departament responsable:	Departament de Bioquímica i Biologia Molecular.
Professor:	Dr. Josep M. Argilés Huguet
Distribució temporal:	Teoria i seminaris (3 hores/setmana). Pràctiques: intensives durant el mateix període (durada 3 dies, mitja jornada).
Grau d'exigència:	Teoria i seminaris: no hi ha control d'assistència. Pràctiques: obligatòries i amb control d'assistència.
Criteris d'avaluació:	Tots els coneixements impartits a classe (teoria, seminaris i pràctiques) i els que d'ells s'en deriven són susceptibles d'avaluació. Hi haurà una prova de síntesi que constarà d'un exercici escrit format per preguntes curtes corresponents als programes de teoria i seminaris (90% de la nota final). L'avaluació corresponent a la part de pràctiques es realitzarà en forma de prova escrita el mateix dia que la prova de síntesi (10% de la nota final). Al llarg del curs es facilitarà a l'alumnat material d'autoavaluació.
Objectius:	Proporcionar una visió específica i amb considerable profunditat dels mecanismes moleculars involucrats en processos tumorals.

PROGRAMA DE TEORIA

Carcinogènesi

1. **Carcinogènesi.** Iniciació. Promoció. Transformació. Progressió tumoral. Malignitat i capacitat invasiva. Classificació dels tumors.
2. **Tipus de carcinògens.** Relacionats amb processos industrials. Contaminants. Presents en aliments. Freqüència d'associació amb tumors malignes humans.

Bases moleculars del càncer

3. **Oncogens i gens supressors de tumors.** Mecanismes d'activació: translocació, amplificació, mutació. Relació demostrada entre l'activació de determinats oncogens i l'aparició de tumors en humans. Oncogens i cicle cel.lular. Classificació dels oncogens segons els productes de la seva expressió.
4. **Oncogens i factors de creixement.** Principals tipus de factors de creixement: PDGF, EGF, TGF, FGF, IGF. Interleucines. Multifuncionalitat. Potencial oncogènic.
5. **Oncogens i transducció de senyals I: tirosina quinases no vinculades a receptors de factors de creixement.** Estructura del pp60^{C-SRC}. Mecanismes de regulació. Fosforilació carboxi-terminal. El domini SH2 com a lloc d'unió de fosfotirosina. Receptors d'unió directa a tirosina quinases del tipus src. Substrats de les quinases de tirosina. Fosfatidilinositol-3-quinasa. *ras*-GAP. *raf*. D'altres.
6. **Oncogens i transducció de senyals II: oncoproteïnes que són receptors de factors de creixement.** Receptor de EGF i l'oncogen *erbB*. Altres oncogens receptors de factors de creixement: *fms*, *erbB-2*, *kit*, *ros*, *met*, *ret*, *trk*.
7. **Oncogens i transducció de senyals III: serina/treonina quinases.** *mos* i *raf*. Paper central de *raf* en la transducció de senyals. Proteïnes reguladores citoplasmàtiques: *crk*.
8. **Oncogens i transducció de senyals IV: oncoproteïnes que s'uneixen a nucleòtids de guanina.** Proteïnes G i *ras*. Cicle de la GTPasa i GAP. Característiques de la família de proteïnes *ras*. Mecanisme d'inducció de la transformació. Cascada de la MAP quinasa. Proteïnes de *rho*: possible paper en el fenotip transformat.
9. **Oncogens i transducció de senyals V: factors de transcripció.** Família *rel* y factor de transcripció *nF-kB*. Control per I-kB. Factor AP-1 i relació amb *jun* i *fos*. *erbA* i receptors d'hormones tiroïdees. Coneixement actual dels productes de *myb* i *myc*. L'oncogen *ski*.
10. **Gens supressors de tumors o anti-oncogens.** Estudis amb híbrids cel.lulars. Retinoblastoma. Transmissió hereditària del càncer. El tumor de Wilm. NF-1 i neurofibromatosi. Possible relació amb GAP. FAP i poliposi adenomatosa familiar. El *p53*: mecanisme d'acció i relació amb el cicle cel.lular.
11. **Interacció entre diferents oncogens.** Col.laboració. *ras* i gens supressor de tumors. Model del càncer colorectal.
12. **La invasió tumoral.** Interaccions de la cèl.lula tumoral amb la matriu extracel.lular. Integrines. Enzims involucrats en el procés invasiu: proteïnases lisosomals i col.lagenases. Heparanases. Paper de les citocines. Extravasació i metastasi. Angiogènesi. Paper del gen supressor *nm23*.

Metabolisme de les cèl.lules tumorals.

13. **Metabolisme de les cèl·lules tumorals.** Paper de la glucòlisi. Efecte Crabtree. Hipòtesis per explicar l'elevada producció aeròbica de lactat. Funció mitocondrial.
14. **Metabolisme lipídic a la cèl·lula tumoral.** Captació de lípids circulants: paper de la lipoproteïna lipasa. Lipogènesi de novo: importància i control. Producció de colesterol: manca de control per retroalimentació.
15. **Importància de la glutaminòlisi a la cèl·lula tumoral.** Glutaminasa tumoral. Característiques. Localització. Síntesi de bases nitrogenades. Síntesi proteica. El tumor com a "trampa" de nitrogen.
16. **Tumors depenents d'aminoàcids específics.** Possible utilització com a eina en la terapia antitumoral. Administració d'asparraginasa.
17. **Producció i alliberament de proteïnes tumorals.** Factors tròfics. Hormones. Canvis en la sensibilitat a les hormones en els teixits de l'hoste.

Canvis metabòlics de l'hoste

18. **Adaptacions metabòliques de l'hoste al creixement tumoral.** Recanvi de glucosa i gluconeogènesi a partir de lactat i alanina. Cicle de Cori fetge-massa tumoral. Possible utilització terapèutica: mercaptopicolinat i infusió intravenosa de glicerol.
19. **Flux lipolític als teixits de l'hoste.** Toxohormona L. D'altres factors. Experiments de Tisdale. Activitat lipoproteïna lipasa als teixits de l'hoste. Relació amb la mobilització lipídica.
20. **Flux interorgànic d'aminoàcids a l'hoste.** Paper de la glutamina. L'alanina com a precursor gluconeogènic.
21. **Síntesi i catabolisme proteic als teixits de l'hoste.** Fetge: modificacions en el patró de síntesi. Producció de proteïnes de fase aguda. Balanç nitrogenat muscular. Activació dels sistemes proteolítics. Producció de 3-metilhistidina. Alteracions en el patró de síntesi proteica. Mediació dels efectes: citocines i canvis hormonaals.
22. **Canvis en l'ambient hormonal de l'hoste.** Resistència a la insulina. Glucocorticoids. Influència dels canvis hormonaals en les alteracions metabòliques de l'hoste.
23. **Caquèxia associada al creixement tumoral.** Anorexia, astenia, components metabòlics. Nutrició parenteral total. Importància dels aminoàcids de cadena ramificada.
24. **Les citocines com a mediadores de la resposta metabòlica de l'hoste.** Interleucines. Factor necròtic tumoral. D'altres citocines. Efectes sobre el teixit adipós i sobre el múscul esquelètic. Experiment d'Oliff. Relació amb el process caquètic.

Tractament del càncer

25. **Antitumorals.** Modus d'acció. Inhibidors de la síntesi de purines i pirimidines. Antibiòtics. Inhibidors del sistema de les glixalases.
26. **Immunoteràpia.** Anticossos monoclonals. Citocines: TNF. Interleucina-2. D'altres citocines. Tumors immunogènics i cèl·lules LAK. Utilització de limfòcits T infiltrants (cèl·lules TILT). Teràpia gènica.
27. **D'altres tècniques emprades en el tractament de tumors.** Cirurgia. Radioteràpia.
28. **Noves perspectives en el tractament del càncer.** Prevenció primària i identificació dels principals factors de risc. Mètodes de diagnòsi. Marcadors tumorals. La importància del metabolisme de l'hoste en l'enfoc del tractament antitumoral.

NOTA: El programa de seminaris s'impartirà conjuntament amb el programa de teoria.

PROGRAMA DE PRACTIQUES

- * Implantació d'un tumor de ràpid creixement a animals experimentals. Seguiment de l'hoste. Canvis en el patró de creixement tumoral. Estudis de citometria de fluxe. Alteracions moleculars associades al tumor. Canvis metabòlics a l'hoste com a resultat de la presència del tumor.

Bibliografia

- Alison: **The cancer handbook**, Nature Publishing group, 2002
- Argilés & López-Soriano: **El cancer y su prevención: importancia de la alimentación**. Edicions de la UB, 1998.
- Argilés & López-Soriano: **Càncer i nutrició**. Treballs SCB vol. 52, 2001
- Argilés: **Nutrición y cáncer: 100 conceptos clave**. Editorial Glosa, 2005.
- Bishop: **Cancer facts**. Harwood Academic Publishers, 1999.
- Bronchud **Principles of Molecular Oncology**, Humana Press, 2004,
- Coleman: **The molecular basis of human cancer**, Humana Press, 2002
- Franks: **Tumour suppressor genes, the cell cycle and cancer**. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1992.
- Griffiths et al.: **Nutrition and cancer**. ISIS Medical Media, 1996.

- Izquierdo: **Biología molecular del cáncer**. Ed. Síntesis, 1995.
- Pelengaris & Khan **The molecular biology of cancer**. Blackwell 2006
- Pecorino **Molecular Biology of Cancer: Mechanisms, Targets, and Therapeutics** Oxford University press. 2005
- Ruddon: **Cancer Biology**. Oxford University Press, 1995.
- Teicher: **Tumor models in cancer research**, Humana Press, 2002
- Weinberg **The Biology of Cancer**, Garland science 2006