

ASSIGNATURA:	<b>BIOLOGIA MOLECULAR I CEL·LULAR DEL CÀNCER</b>
MATÈRIA:	<b>CÀNCER</b>
DEPARTAMENT:	BIOLOGIA CEL·LULAR I ANATOMIA PATOLÒGICA CIÈNCIES FISIOLÒGIQUES I CIÈNCIES FISIOLÒGIQUES II
UNITAT:	BIOLOGIA CEL·LULAR BIOQUÍMICA I BIOLOGIA MOLECULAR
CRÈDITS TOTALS:	<b>4.5</b>
COORDINACIÓ:	DR. JOAN GIL I DRA. NEUS AGELL
PROFESSORAT:	JOAN GIL, NEUS AGELL, ORIOL BACHS, GABRIEL PONS, FRANCESC VENTURA, JOSE LUIS ROSA, FRANCESC VIÑALS

## Objectius generals

---

Aquesta assignatura té com objectiu fonamental que els alumnes aprofundeixin en els mecanismes moleculars i cel·lulars implicats en el desenvolupament del càncer.

## Objectius específics

---

Al finalitzar el curs l'alumne ha d'entendre i saber els mecanismes bàsics que regulen la proliferació cel·lular en cèl·lules normals.

Específicament:

- els mecanismes de progressió a través del cicle cel·lular
- els diferents mecanismes de vigilància que han desenvolupat les cèl·lules eucariotes per tal d'assegurar que la replicació i la repartició del material genètic en les cèl·lules filles tingui lloc de manera correcta - els mecanismes de control i la complicada xarxa de transducció de senyal que han desenvolupat les cèl·lules eucariotes en organismes pluricel·lulars per tal d'assegurar que la reproducció cel·lular sigui regulada per l'entorn cel·lular

Aquests primers objectius específics els ha de poder utilitzar per tal de comprendre que en el desenvolupament del càncer es troben alterats aquests mecanismes de vigilància i els mecanismes de control "social". L'alumne haurà doncs de saber utilitzar aquests coneixements per tal d'analitzar d'una manera racional:

- les alteracions observades en les cèl·lules canceroses
- la teràpia utilitzada en càncer.

## Temari

---

**1. Càncer: conceptes bàsics.** Homeostasis dels teixits: quiescència, proliferació i apoptosi. Senyals reguladores extracel·lulars. Origen i desenvolupament d'un tumor. Metàstasi. Tipus de tumors. Incidència.

- 2. Cicle cel.lular.** Etapes, factors promotors i mecanismes de vigilància. Regulació de l'apoptosi. Característiques de les cel.lules tumorals, alteracions en el control del cicle cel.lular.
- 3. Carcinogènesi.** Gens que controlen la proliferació cel.lular i mecanismes d'activació. Carcinògens i factors de risc. Test de Ames.
- 4. Oncogens, gens supressors de tumors i gens mutadors.** Conceptes d'oncogen, gen supressor i gens mutadors. Classificació dels oncogens segons la seva funció bioquímica. Principals gens supressors de tumors. Fenotip mutador.
- 5. Factors extracel.lulars, receptors i vies de transducció de senyals:** Factors de creixement, interaccions cèl.lula-cèl.lula, interaccions cèl.lula-matriu extracel.lular. Secrecions endocrines, paracrines i autocrines dels factors de creixement. Factors de creixement activadors i factors inhibidors: definicions i classificació. Tipus de receptors de factors de creixement. Proteïnes transductores acoblades als receptors de factors de creixement. Proteïnes d'adhesió. Proteïnes transductores acoblades a les proteïnes d'adhesió. Senyals desencadenats pels factors extracel.lulars. Factors de transcripció associats a la proliferació cel.lular.
- 6. Alteracions en el factors extracel.lulars i els seus receptors.** Família d'oncogens relacionats amb els factors de creixement. Receptors dels factors de creixement amb activitat tirosina quinasa. Oncogens receptors de factors de creixement. Receptors de TGF- $\beta$  com gens supressors. Alteracions en proteïnes d'adhesió.
- 7. Alteracions en les vies de transducció de senyals.** Oncoproteïnes que tenen activitat tirosina quinasa. Oncoproteïnes amb activitat serina/treonina quinasa. Oncoproteïnes que s'uneixen a nucleòtids de guanina: *ras*. Gens supressors implicats en vies de transducció de senyals.
- 8. Alteracions en la regulació de la transcripció.** Proto-oncogens, oncogens i gens supressors de tumors que regulen la transcripció.
- 9. La fase G<sub>1</sub> i la transició G<sub>1</sub>/S.** Principals esdeveniments durant el G<sub>1</sub>. Paper de les cdk's en la progressió del G<sub>1</sub> i la seva regulació per senyals externs. El punt START o punt de restricció. Funció de les proteïnes de la família del Retinoblastoma.
- 10. Fase S.** Característiques generals. Regulació i factors implicats en l'inici de la replicació del DNA. Els enzims replicatius. Progressió de la replicació del DNA. Finalització de la replicació dels cromosomes.
- 11. La transició G<sub>2</sub>/M i la mitosi.** Principals esdeveniments durant la mitosi. Paper de les cdk's en la regulació de l'inici i l'acabament de la mitosi. El complex promotor de l'anafase.
- 12. Els mecanismes de vigilància del cicle cel.lular (*checkpoints*).** Control del dany al DNA. Control de la re-replicació del DNA. Control d'acabament de la replicació del DNA. Control de fus mitòtic.
- 13. Cicle cel.lular i càncer.** Alteracions de la maquinària de cicle cel.lular i dels mecanismes de vigilància a les cel.lules canceroses. Alteracions en la regulació de la progressió de la fase G<sub>1</sub>. Alteracions en el control del dany al DNA i la seva reparació (reparació de "mismatch" i càncer de colon; Telomerasa; ATM; XP). Alteracions en el control de entrada i sortida de la mitosi.
- 14. Bases moleculars i cel.lulars de l'apoptosi.** Característiques cel.lulars i moleculars de l'apoptosi. Caspases. Proteïnes reguladores de l'apoptosi. Funció del mitocondri en l'apoptosi. Transducció de senyals i control de l'apoptosi. Regulació de l'apoptosi per factors de transcripció..
- 15. Apoptosi i càncer.** Alteracions de la maquinària i del control de l'apoptosi en el càncer (Bcl-2, Bax, Fas, Trail, IAPs, caspasa-8, Bcl-10). Oncoproteïnes i gens supressor de tumors que regulen l'apoptosi (p53, APC, myc, ATM, Rb, Akt).
- 16. Invasió tumoral.** Evasió del sistema immune. Angiogènesi. Metàstasi.
- 17. Models de progressió tumoral.** Canvis genètics i estadis de creixement tumoral. Exemples.

**18. Teràpia del Càncer. Agents quimioterapèutics.** Mecanismes i llocs d'acció. Teràpia del càncer i apoptosi. Agents alquilants. Agents que afecten la topologia de l'ADN. Antimetabòlits. Alcaloides. Antibiòtics. Hormones i antagonistes. Altres productes. Toxicitat i resistència a la quimioteràpia.

**19. Teràpia del Càncer. Noves teràpies.** Inhibidors de les vies de transducció de senyals que indueixen la proliferació. Activadors de l'apoptosi. Inhibició de l'angiogènesi. Inhibidors de la ciclooxigenasa. Teràpia gènica del càncer: ribozimes, anti-oncogèns. Inmunoliposomes. Vectors retrovirals. Adenovirus. Oligonucleòtids antisentit.

## Avaluació

---

### **Procediment**

Examen escrit tipus test amb preguntes de múltiple resposta.

### **Criteris d'avaluació**

Es valorarà especialment:

- el grau d'integració de l'alumne en quan a les vies de transducció de senyals i els mecanismes de progressió i vigilància del cicle cel·lular.
- el que l'alumne sàpiga analitzar quins processos i molècules poden ser claus en el desenvolupament del càncer

### **Criteris qualificació final**

S'aprovarà a partir del 55% de preguntes correctes.

## Recursos d'aprenentatge i metodologies docents

---

Classes teòriques, conferències, seminaris i grups de discussió. Llibres de text i articles de revisió.

Les pràctiques consistiran en la discussió de diversos treballs experimentals relacionats amb el temari.

**Periodicitat i campus d'impartició:** l'assignatura s'impartirà anualment al Campus de Bellvitge i bianualment al Campus de Casanova

### *Referències bibliogràfiques*

#### **Llibres**

- MUÑOZ A. *Cáncer. Genes y nuevas terapias..* Ed. Hélice. 1997
- LODISH, H., BERK, A., ZIPURSKY, S.A., MATSUDAIRA, P., BALTIMORE, D., and DARNELL, J. *Biología Celular y Molecular.* Editorial Medica Panamericana. 4ª ed. 2000.
- ALBERTS B., JOHNSON A., LEWIS J., RAFF M., ROBERTS K. AND WALTER P. *Molecular Biology of The Cell.* Garland Science. 4th ed. 2002.
- SCRIVER C.H.R., BEAUDET A.L., SLY W.S., VALLE D, STANBURY J.B., WYNGAARDEN J.B. and FREDICKSON J.B. *The metabolic bases of inherited diseases.* 8th ed. McGraw-Hill. 2001.

#### **Articles**

- Hanahan, D. & Weinberg, RA. (2000) The Hallmarks of Cancer. *Cell* 100: 57-70.
- "Cancer" Insight Review Articles. *Nature* 411 (17 May, 2001).
- Perucho, M. (1998) Cáncer del fenotipo mutador de microsatélites. *Investigación y Ciencia*, junio: 46-55.

## Pàgines Web

Identificador

URL

- CancerNet <http://cancernet.nci.nih.gov/>
- LocusLink [www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/LocusLink/)
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM), [www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/OMIM)
- Protein Data Bank [www.rcsb.org/pdb](http://www.rcsb.org/pdb)
- Apoptosis [www.apoptosis-db.org](http://www.apoptosis-db.org)
- Lymphochip <http://lmpp.nih.gov/lymphoma/>
- Apoptosis Regulators [www-personal.umich.edu/~ino/List/AList.html](http://www-personal.umich.edu/~ino/List/AList.html)
- p53 <http://p53.curie.fr/>
- Cancer Therapy [www.dtp.nci.nih.gov/](http://www.dtp.nci.nih.gov/)

## **Requisits d'aprenentatge**

---

Coneixements bàsics dels mecanismes de transducció de senyals i de control de la proliferació i del cicle cel·lular.

Coneixements d'anglès suficients per entendre la bibliografia indicada.