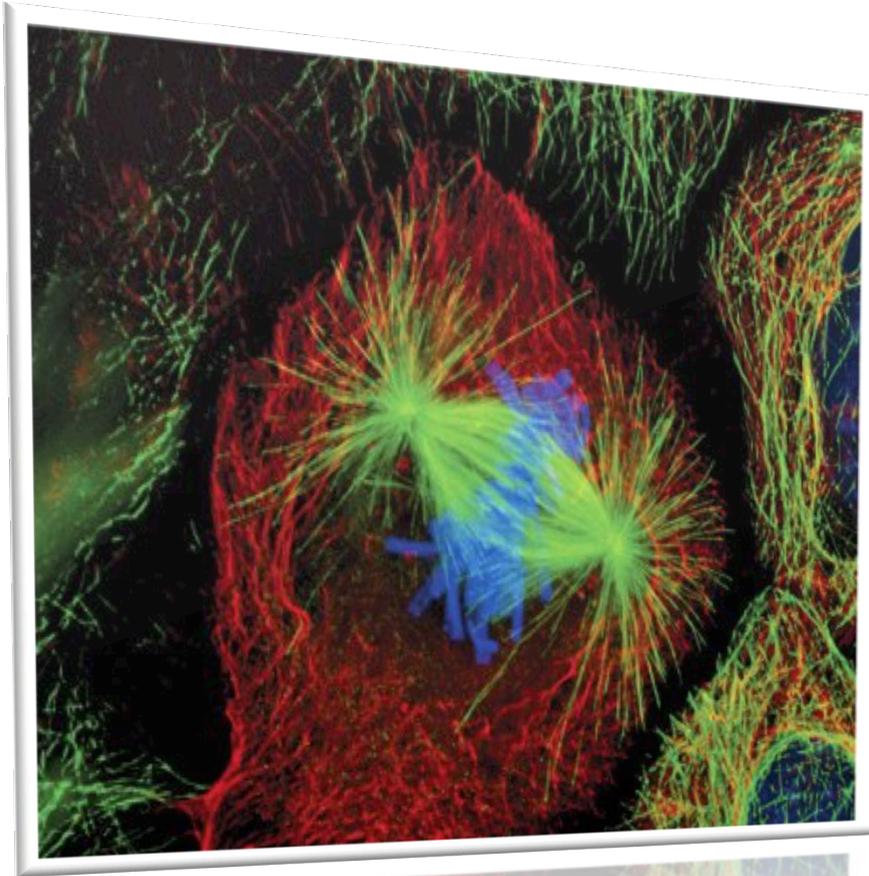


***Introducción a la Bioquímica y Biología Molecular (IBQBM)***

Grado en Bioquímica y Ciencias Biomédicas

Prof: Juan Carlos Igual (jcigual@uv.es)



Seminario

**Biología molecular del  
cáncer**

**¿Qué es el cáncer?**



REAL ACADEMIA ESPAÑOLA

## cáncer

Del lat. *cancer*.

1. **adj.** Dicho de una persona: Nacida bajo el signo zodiacal de Cáncer. *Yo soy cáncer, ella es piscis. U. t. c. s.*
2. **m.** Enfermedad que se caracteriza por la transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada.
3. **m.** Tumor del **cáncer**.
4. **m.** Proliferación en el seno de un grupo social de situaciones o hechos destructivos. *La droga es el cáncer de nuestra sociedad.*



REAL ACADEMIA ESPAÑOLA

## tumor

Del lat. *tumor*, *-ōris* 'hinchazón'.

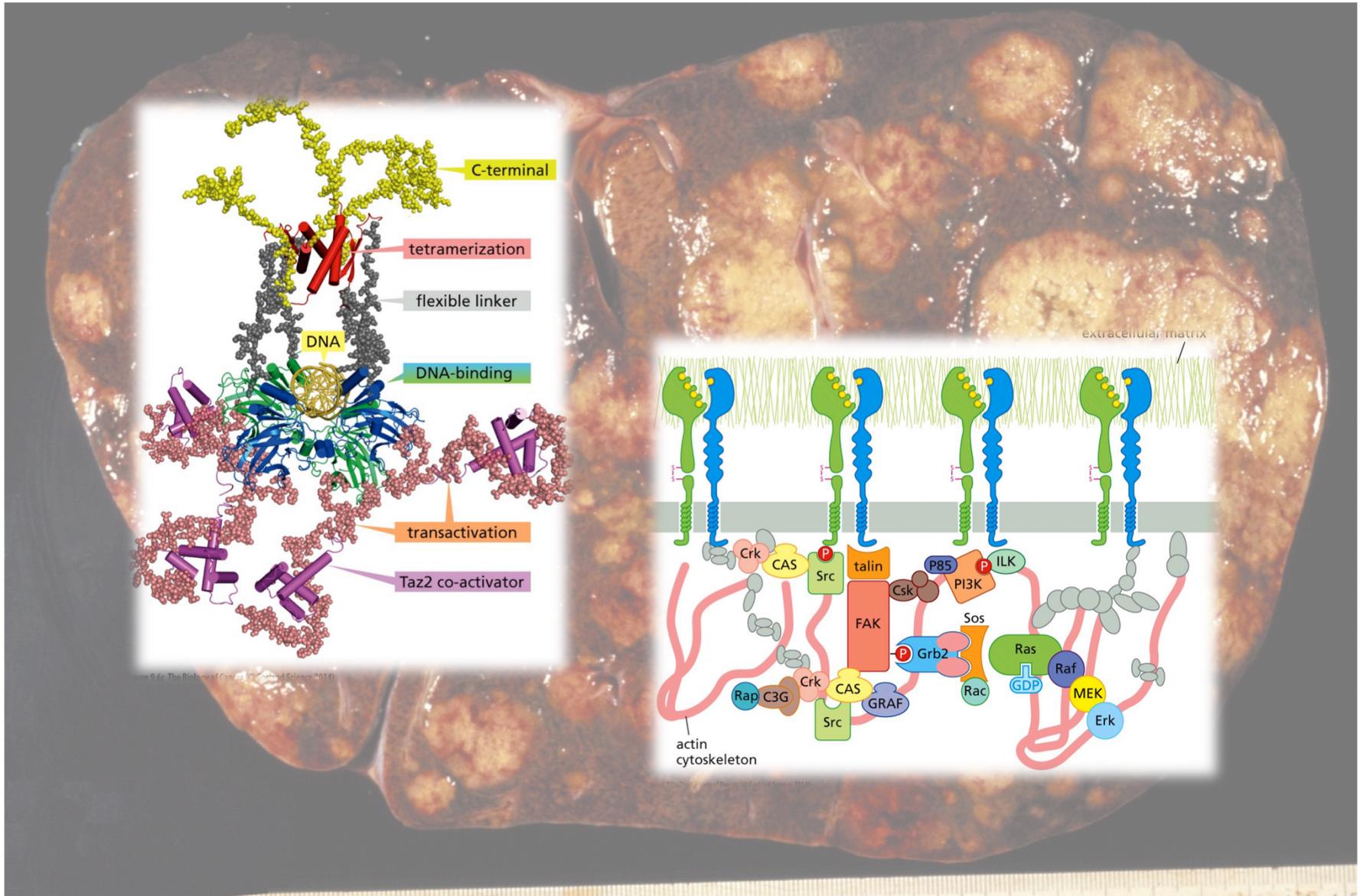
1. *m. Med.* Masa de células transformadas, con crecimiento y multiplicación anormales.
2. *m. p. us.* Hinchazón y bulto que se forma anormalmente en alguna parte del cuerpo de un animal.



**Box 12-5 figure 1**

*Lehninger Principles of Biochemistry*, Sixth Edition

© 2013 W. H. Freeman and Company



**Box 12-5 figure 1**

*Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition*

© 2013 W. H. Freeman and Company

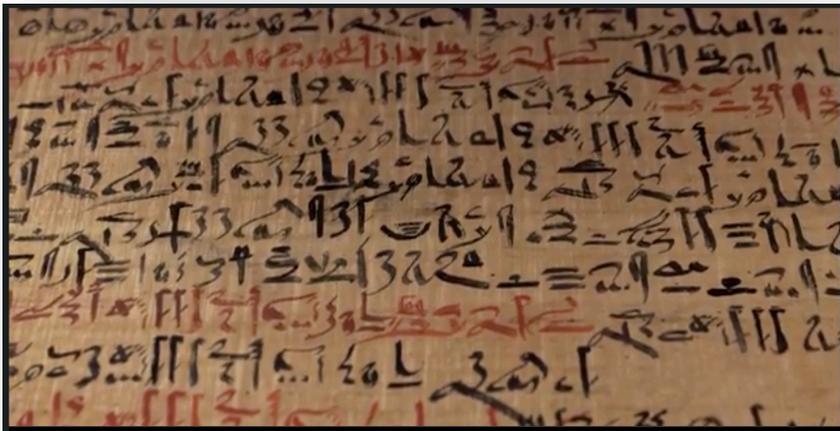
## Capítulo 1

# LA NATURALEZA DEL CÁNCER

## El mundo antiguo

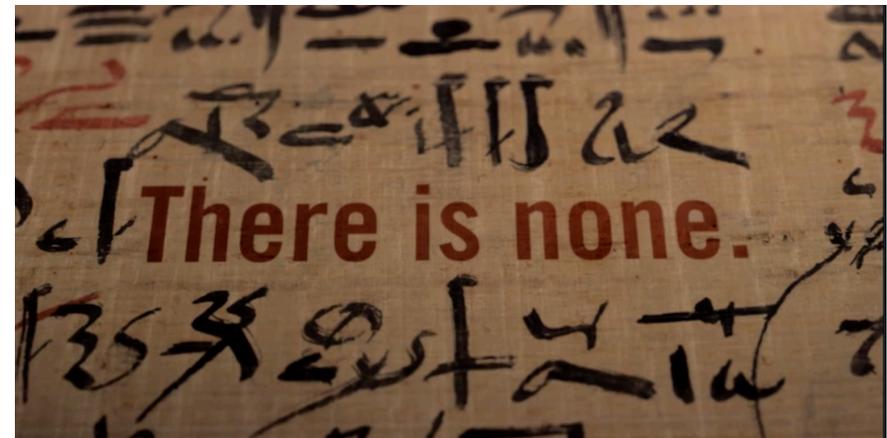


La primera descripción de la enfermedad aparece en un papiro egipcio en 4000 a.c.:  
“Enfermedad 45: hinchazón expandida y dura en el pecho”

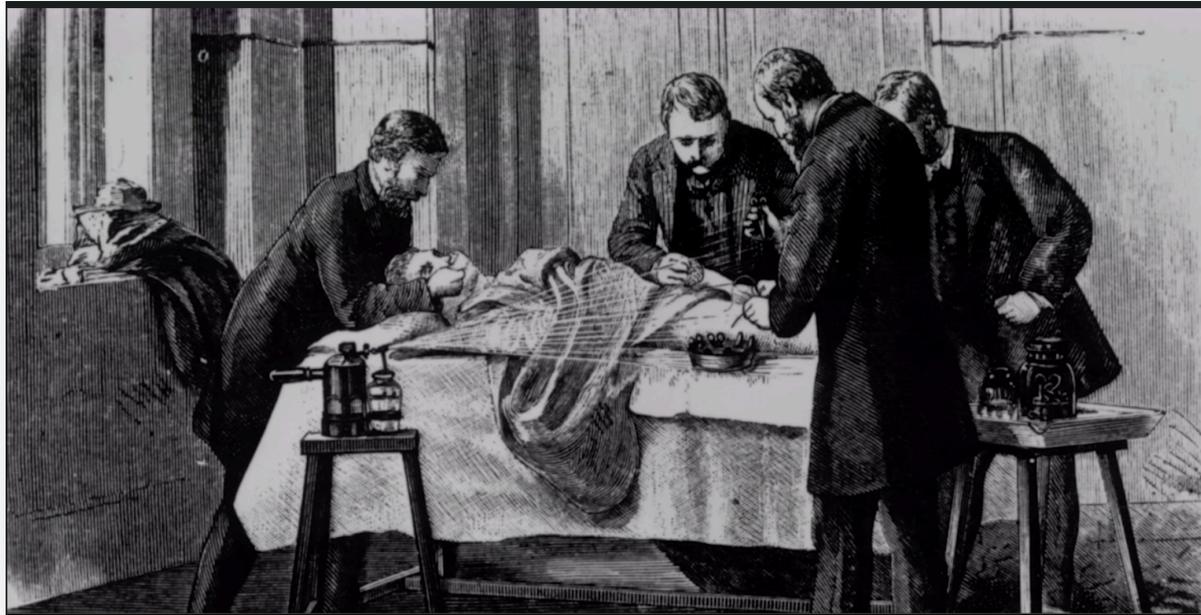


Cancer: the Emperor of all maladies. Public Broadcasting Service

“Tratamiento: no hay”

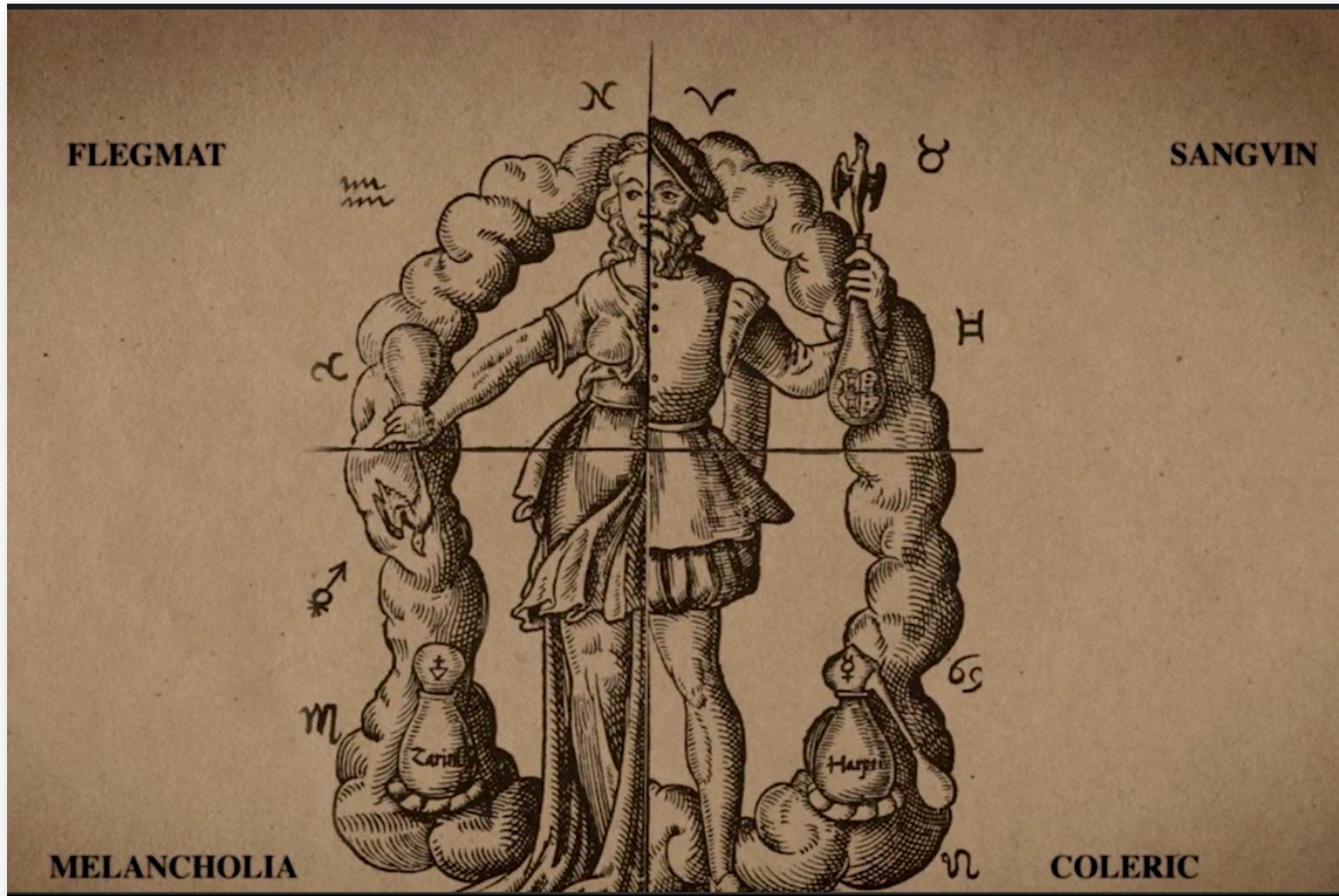


“No hay tratamiento”



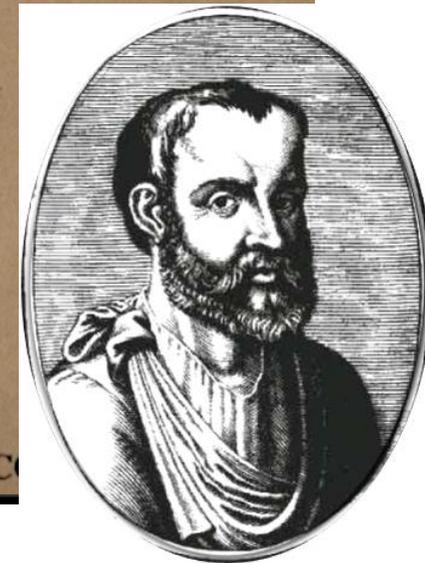
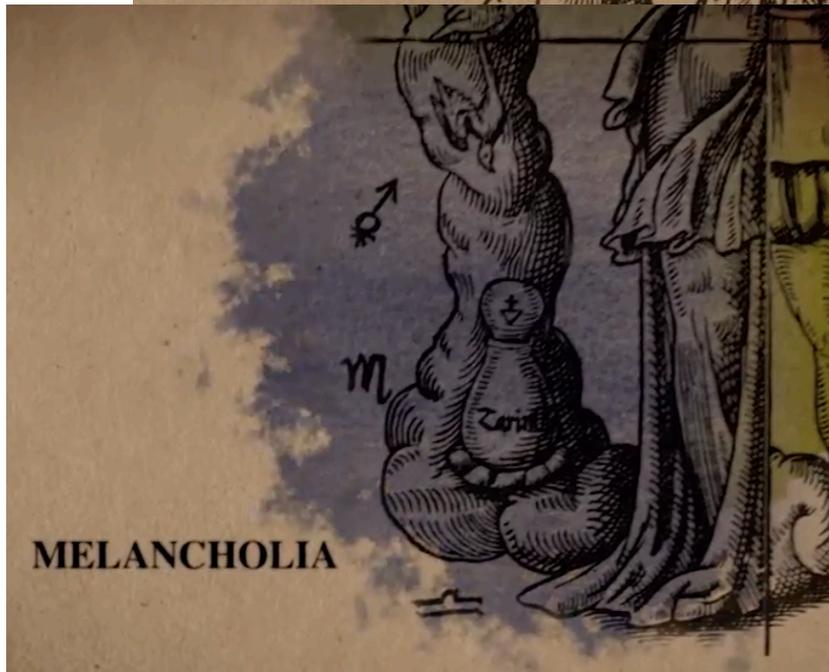
Cancer: the Emperor of all maladies. Public Broadcasting Service

## la teoría de los humores de Hipócrates



Cancer: the Emperor of all maladies. Public Broadcasting Service

La enfermedad era la pérdida de equilibrio de los cuatro humores: sangre, flema, cólera (bilis amarilla) y melancolía (bilis negra)



Galeno: un exceso de bilis negra da lugar al cáncer

Hasta que en 1543 **Andreas Vesalius** publica *De humani corporis fabrica* el primer atlas detallado de anatomía humana que cambia la medicina

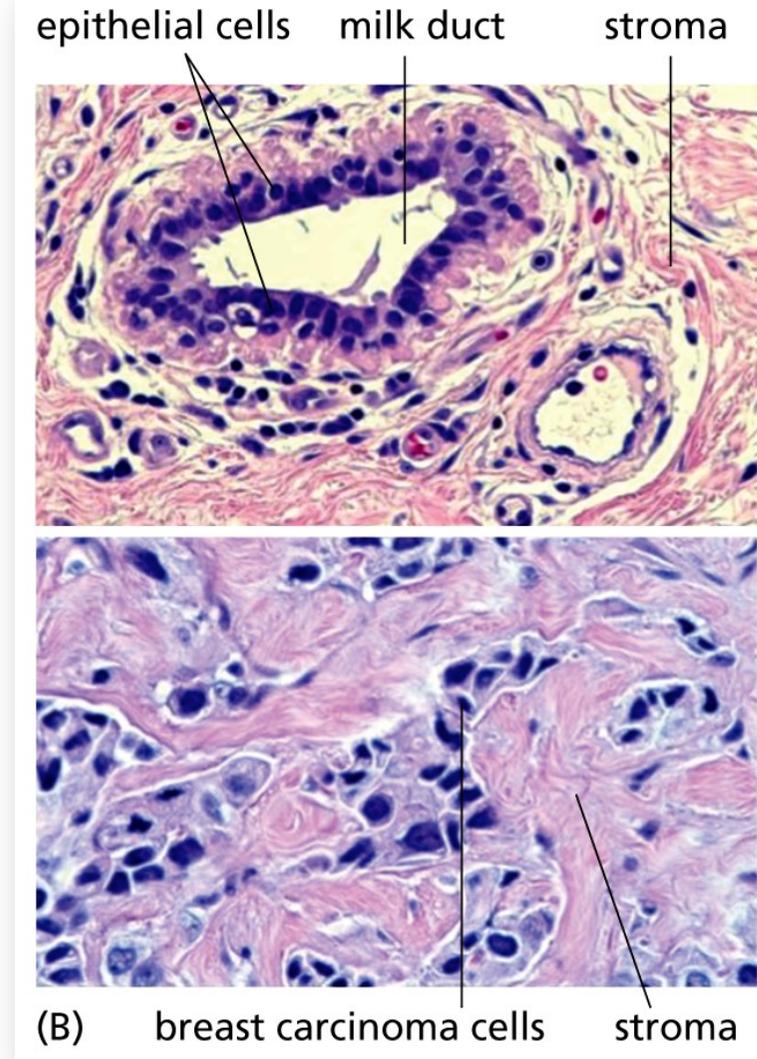


## Histopatología: una primera aproximación a la caracterización del cáncer

Teoría celular: todas las células de un organismo provienen de una célula original por divisiones sucesivas

Los estudios histopatológico contribuyeron a empezar a entender el cáncer:

- tumores son masas de células que derivan de tejidos normales



## Histopatología: una primera aproximación a la caracterización del cáncer

Teoría celular: todas las células de un organismo provienen de una célula original por divisiones sucesivas

Los estudios histopatológico contribuyeron a empezar a entender el cáncer:

- tumores son masas de células anormales que derivan de tejidos normales
- clasificar tumores según tipos de células o tejidos (carcinomas, sarcomas...)
- se distingue tumor benigno y maligno
- cáncer se desarrolla progresivamente: hiperplasia, metaplasia, displasia, neoplasia

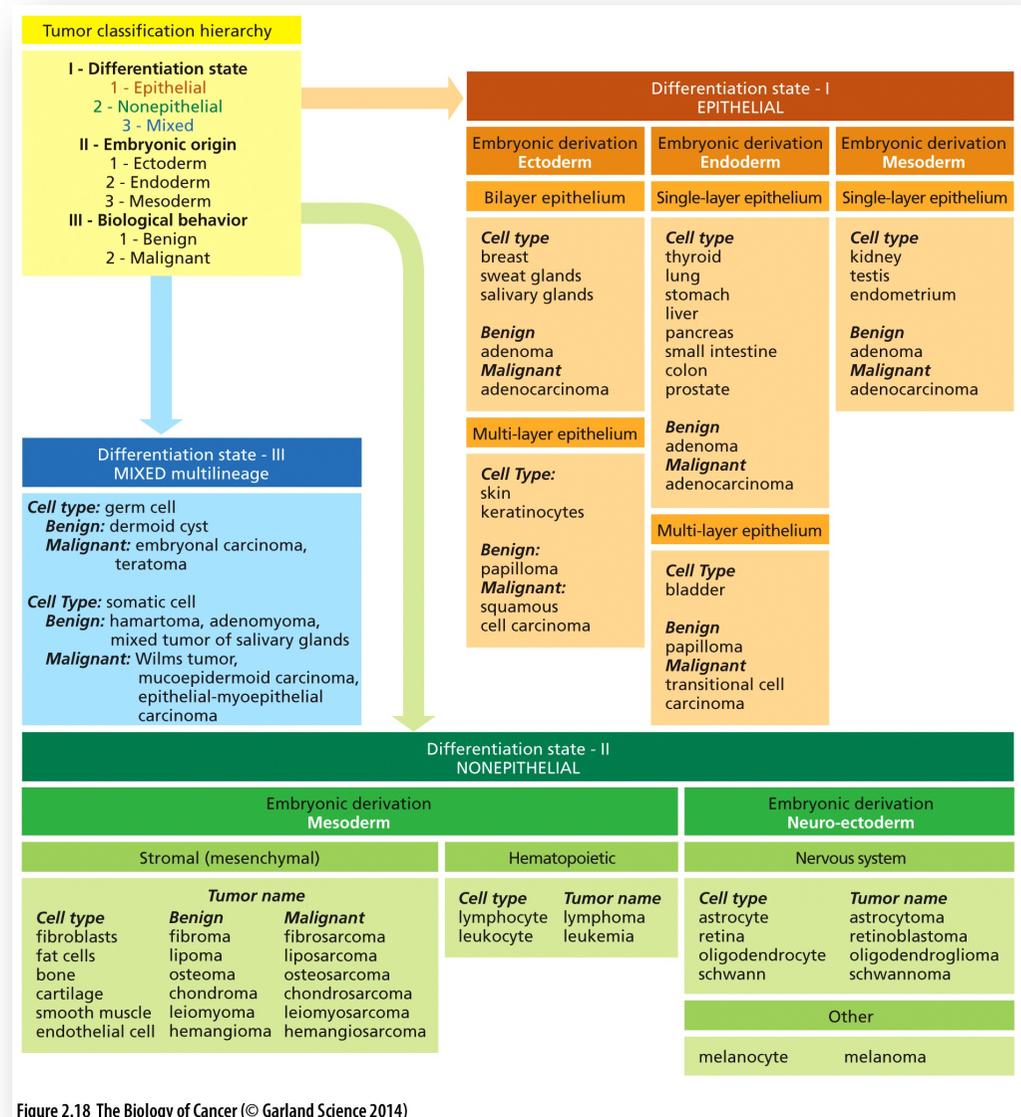


Figure 2.18 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

la célula cancerosa se comporta de manera diferente a la célula normal: proliferación incontrolada, se pierde la colaboración con otras células para formar tejidos, invasión...



El cáncer se convertía en una enfermedad de un malfuncionamiento de las células:

la célula cancerosa es una célula 'asocial'

## Etiología del cáncer: ¿qué causa el cáncer?

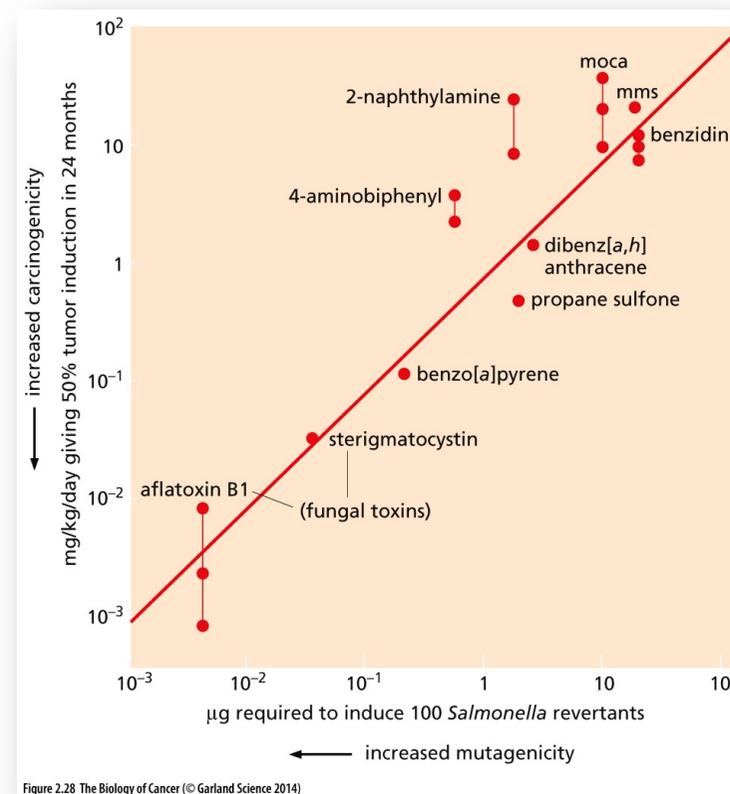
Estudios epidemiológicos revelaron que el factor principal es el ambiente y el estilo de vida.

Carcinógenos: agentes químicos y físicos que causan cáncer

En 1915 K. Yamagiwa induce por primera vez cáncer en el laboratorio con alquitrán



Los carcinógenos son mutagénicos



El cáncer se convertía en una enfermedad genética:

Mutaciones en una célula normal la transforman en célula cancerosa

## Capítulo 2

# EL INICIO DEL CAMINO

## Virus tumorales: la historia del RSV

### I) 1911: Peyton Rous

Caracteriza que un sarcoma de pollo se origina por un virus

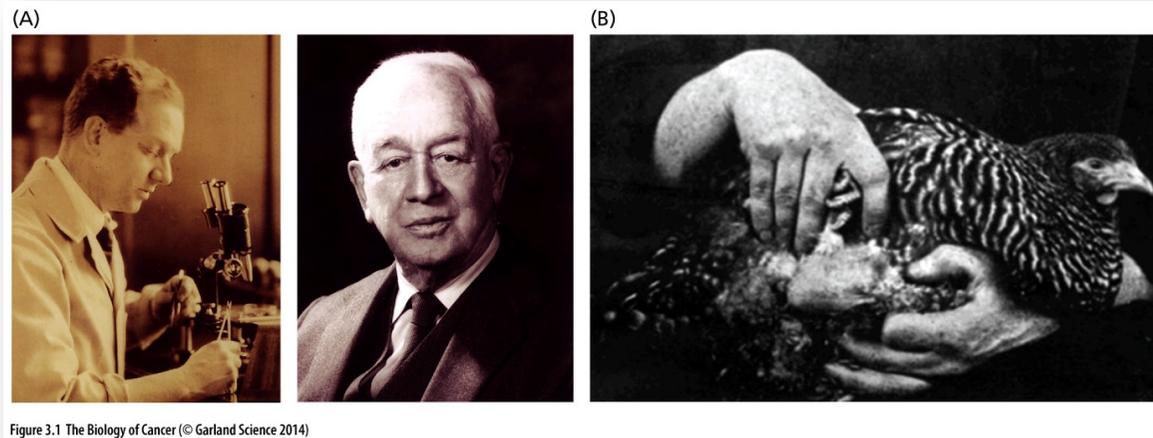


Figure 3.1 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Premio Nobel en 1966

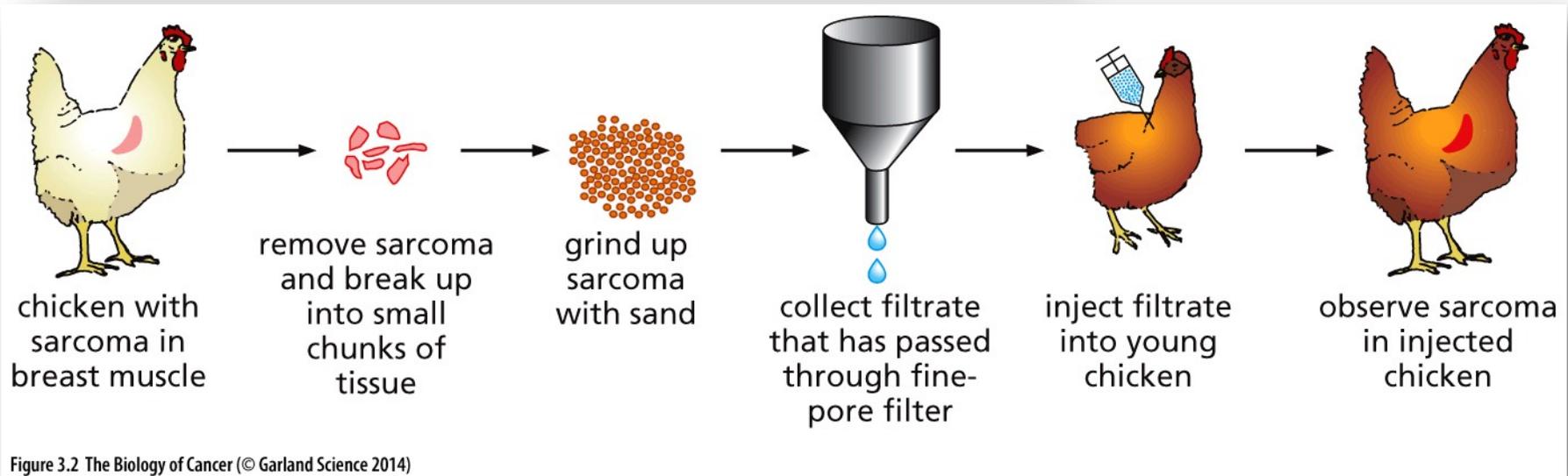


Figure 3.2 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Se identifican numerosos virus que causan distintos tipos de cáncer

**Table 3.1 Tumor virus genomes**

	Virus family	Approximate size of genome (kb)
<b>DNA viruses</b>		
Hepatitis B virus (HBV)	hepadna	3
SV40/polyoma	papova	5
Human papilloma 16 (HPV)	papova	8
Human adenovirus 5	adenovirus	35
Human herpesvirus 8 (HSV-8; KSHV)	herpesviruses	165
Shope fibroma virus	poxviruses	160
<b>RNA viruses</b>		
Rous sarcoma virus (RSV)	retrovirus	9
Human T-cell leukemia virus (HTLV-I)	retrovirus	9

Adapted in part from G.M. Cooper, *Oncogenes*, 2nd ed. Boston: Jones and Bartlett Publishers, 1995.

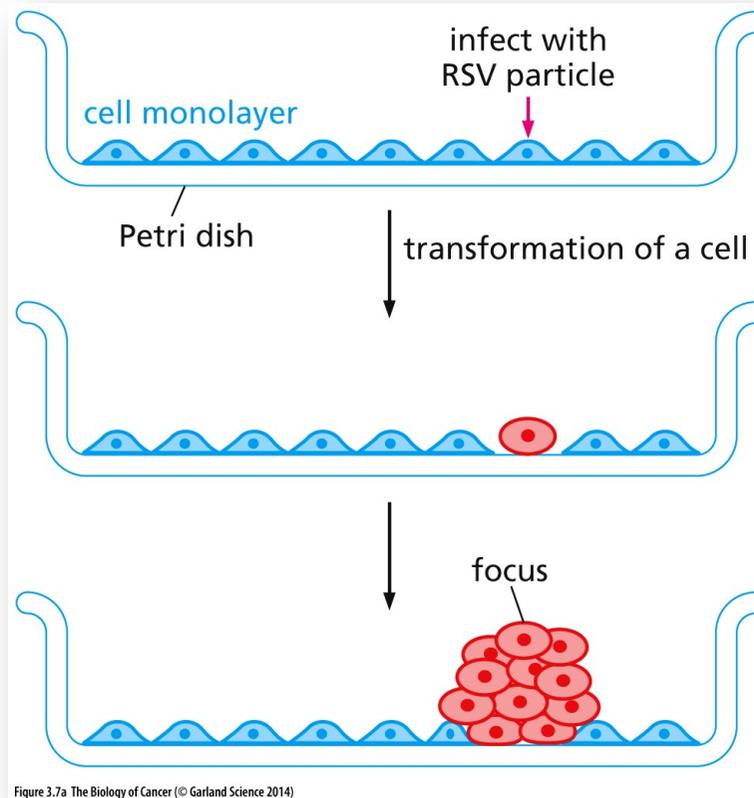
Table 3.1 *The Biology of Cancer* (© Garland Science 2014)

¿Es el cáncer una enfermedad infecciosa?

## Virus tumorales: la historia del RSV

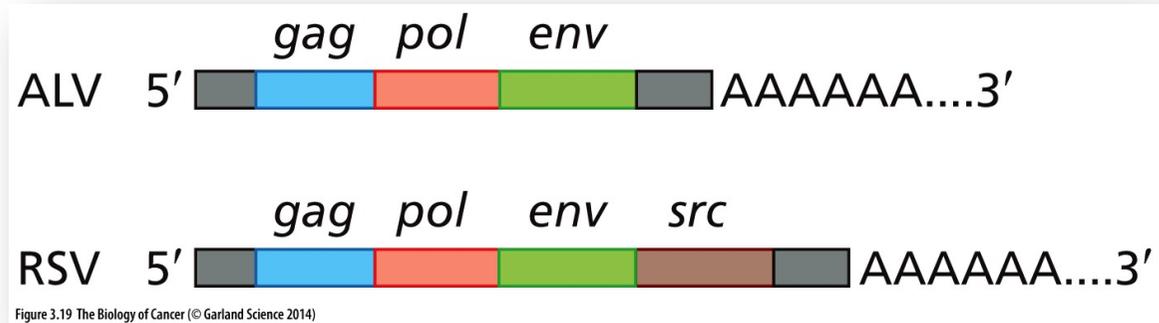
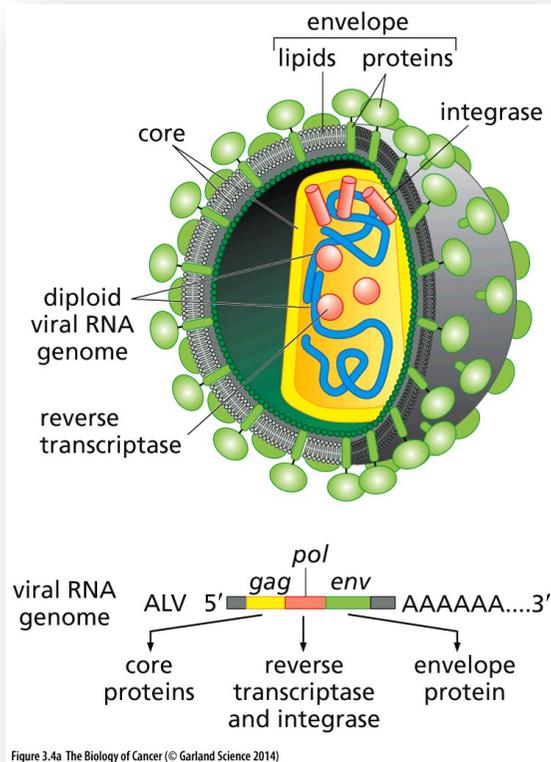
### II) 1960-70: Harry Rubin, Howard Temin, Renato Dulbecco

Describen que el RSV es capaz de transformar *in vitro* células normales en cancerosas



Se requiere la presencia continúa de RSV para mantener la transformación de cáncer: el genoma del virus se integraba en el genoma de la célula

RSC es un retrovirus. El genoma de RSV contiene un gen adicional, *src*, no presente en los retrovirus.



Mediante el uso de versiones mutantes del RSV se puede localizar la capacidad transformadora en el locus *src*: la proteína Src es la responsable de la transformación.

***src* es el primer oncogen**

oncogén: gen capaz de inducir transformación tumoral

## Virus tumorales: la historia del RSV

### III) 1975: Harold Varmus y Michael Bishop

Obtienen una sonda de DNA específica del gen *src*. De manera inesperada, encuentran secuencias *src* en las células no infectadas. En el genoma de todos los vertebrados hay un gen *src*.

*c-src*: versión celular; protooncogén

*v-src*: versión vírica; oncogén.

*v-src* deriva de la captura de *c-src* tras un proceso de integración del genoma del virus

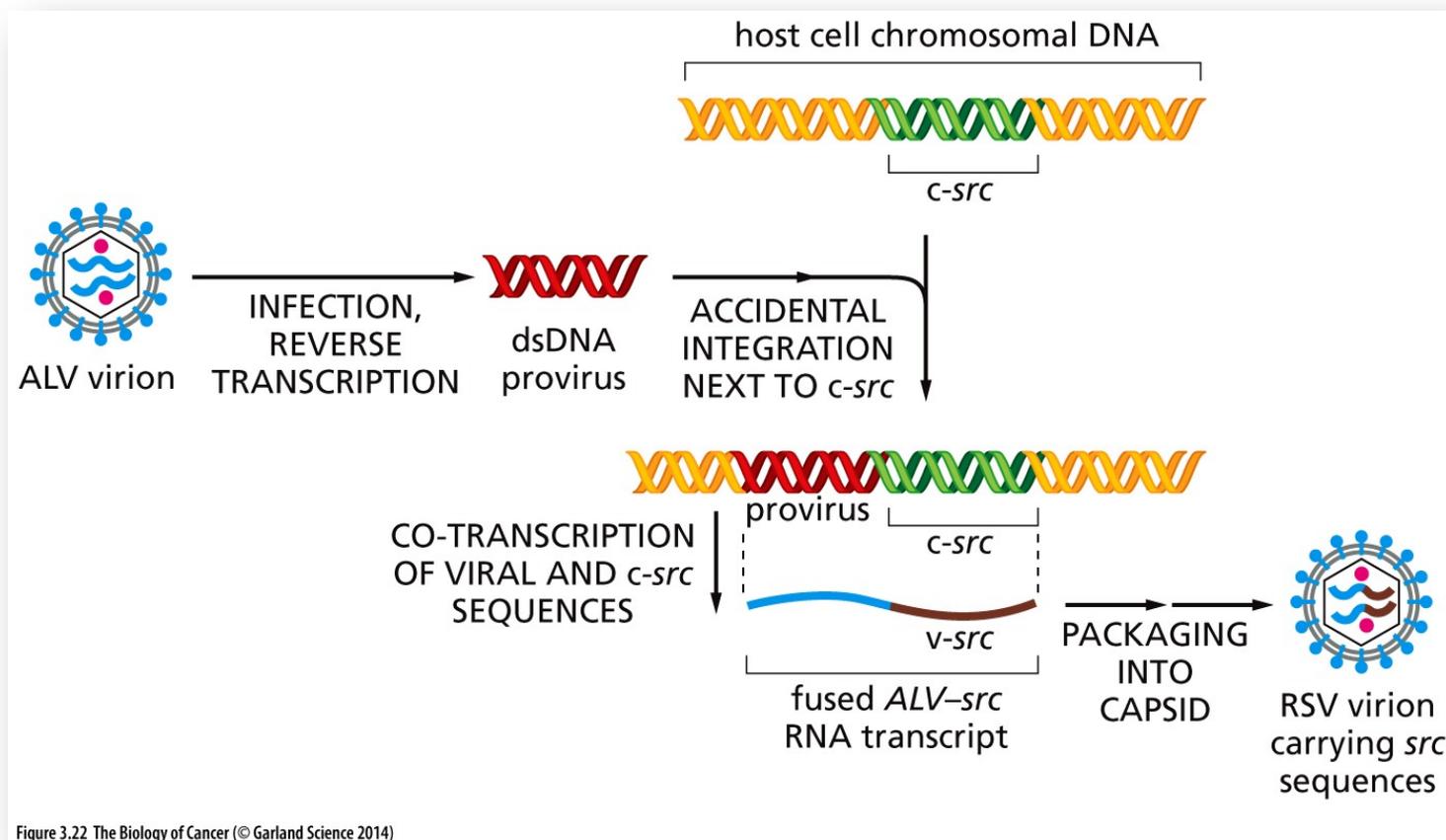


Figure 3.22 The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

Muchos otros virus oncogénicos contienen oncogenes que derivan de la captura de genes celulares.

**Table 3.3** Acutely transforming retroviruses and the oncogenes that they have acquired<sup>a</sup>

Name of virus	Viral oncogene	Species	Major disease	Nature of oncoprotein
Rous sarcoma	<i>src</i>	chicken	sarcoma	non-receptor TK
Y73/Esh sarcoma	<i>yes</i>	chicken	sarcoma	non-receptor TK
Fujinami sarcoma	<i>fps</i> <sup>b</sup>	chicken	sarcoma	non-receptor TK
UR2	<i>ros</i>	chicken	sarcoma	RTK; unknown ligand
Myelocytomatosis 29	<i>myc</i>	chicken	myeloid leukemia <sup>c</sup>	transcription factor
Mill Hill virus 2	<i>mil</i> <sup>d</sup>	chicken	myeloid leukemia	ser/thr kinase
Avian myeloblastosis E26	<i>myb</i>	chicken	myeloid leukemia	transcription factor
Avian myeloblastosis E26	<i>ets</i>	chicken	myeloid leukemia	transcription factor
Avian erythroblastosis ES4	<i>erbA</i>	chicken	erythroleukemia	thyroid hormone receptor
Avian erythroblastosis ES4	<i>erbB</i>	chicken	erythroleukemia	EGF RTK
3611 murine sarcoma	<i>raf</i> <sup>e</sup>	mouse	sarcoma	ser/thr kinase
SKV770	<i>ski</i>	chicken	endothelioma (?)	transcription factor
Reticuloendotheliosis	<i>rel</i>	turkey	immature B-cell lymphoma	transcription factor
Abelson murine leukemia	<i>abl</i>	mouse	pre-B-cell lymphoma	non-receptor TK
Moloney murine sarcoma	<i>mos</i>	mouse	sarcoma, erythroleukemia	ser/thr kinase
Harvey murine sarcoma	H- <i>ras</i>	rat, mouse	sarcoma	small G protein
Kirsten murine sarcoma	K- <i>ras</i>	mouse	sarcoma	small G protein
FBJ murine sarcoma	<i>fos</i>	mouse	osteosarcoma	transcription factor
Snyder–Theilen feline sarcoma	<i>fes</i> <sup>f</sup>	cat	sarcoma	non-receptor TK
McDonough feline sarcoma	<i>fms</i>	cat	sarcoma	CSF-1 RTK
Gardner–Rasheed feline sarcoma	<i>fgr</i>	cat	sarcoma	non-receptor TK

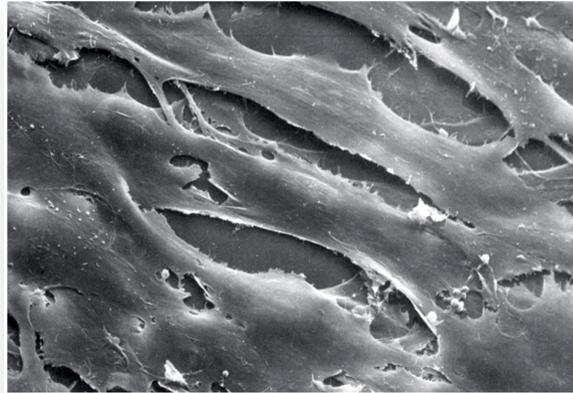
Table 3.3 (part 1 of 2) The Biology of Cancer (© Garland Science 2014)

La información para inducir cáncer está presente en nuestro genoma esperando ser desenmascarada.

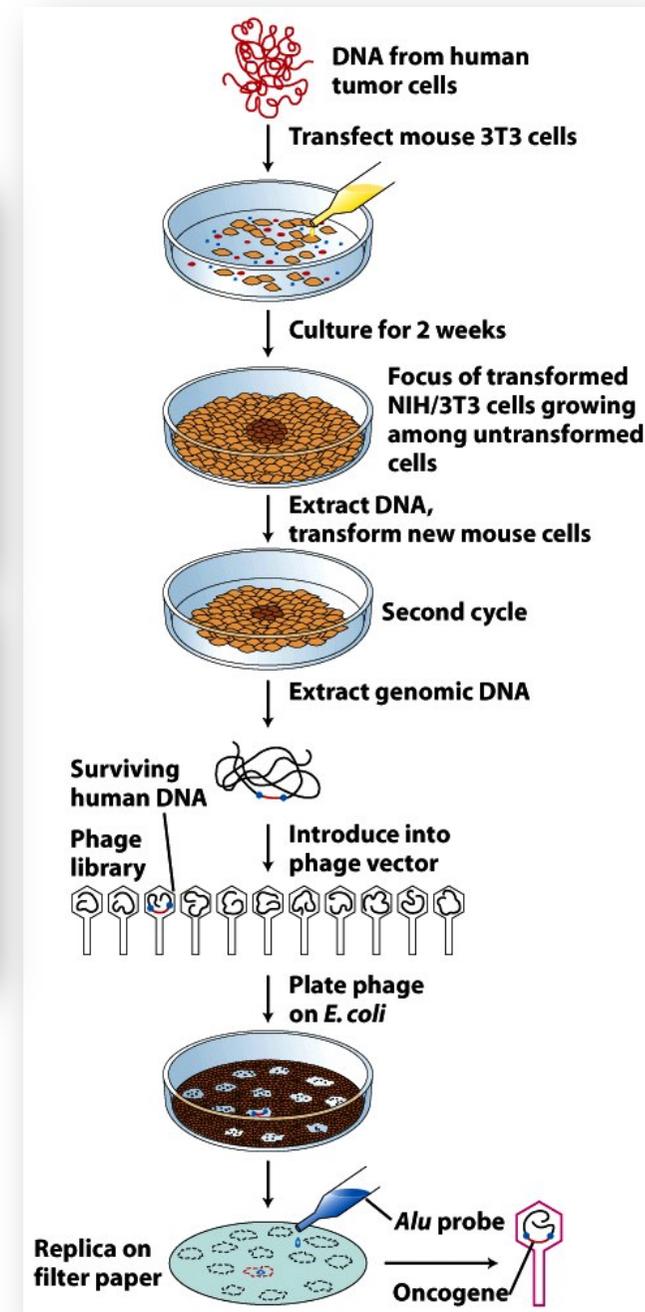
¿Qué pasa con los cánceres que no tienen un origen vírico? ¿Hay oncogenes celulares?

## Oncogenes celulares

Mediante experimentos de tranfección con DNA extraído de tumores no víricos se aislaron oncogenes presentes en la células tumorales.



1982: los grupos de R. Weinberg, G. Cooper, M. Wigler y M. Barbacid aislan el primer oncogén humano, *ras*.



**Capítulo 3**

**REGULACIÓN DE LA PROLIFERACIÓN  
Y DESTINO CELULAR**

El control de las poblaciones celulares dependerá del balance entre proliferación y muerte celular



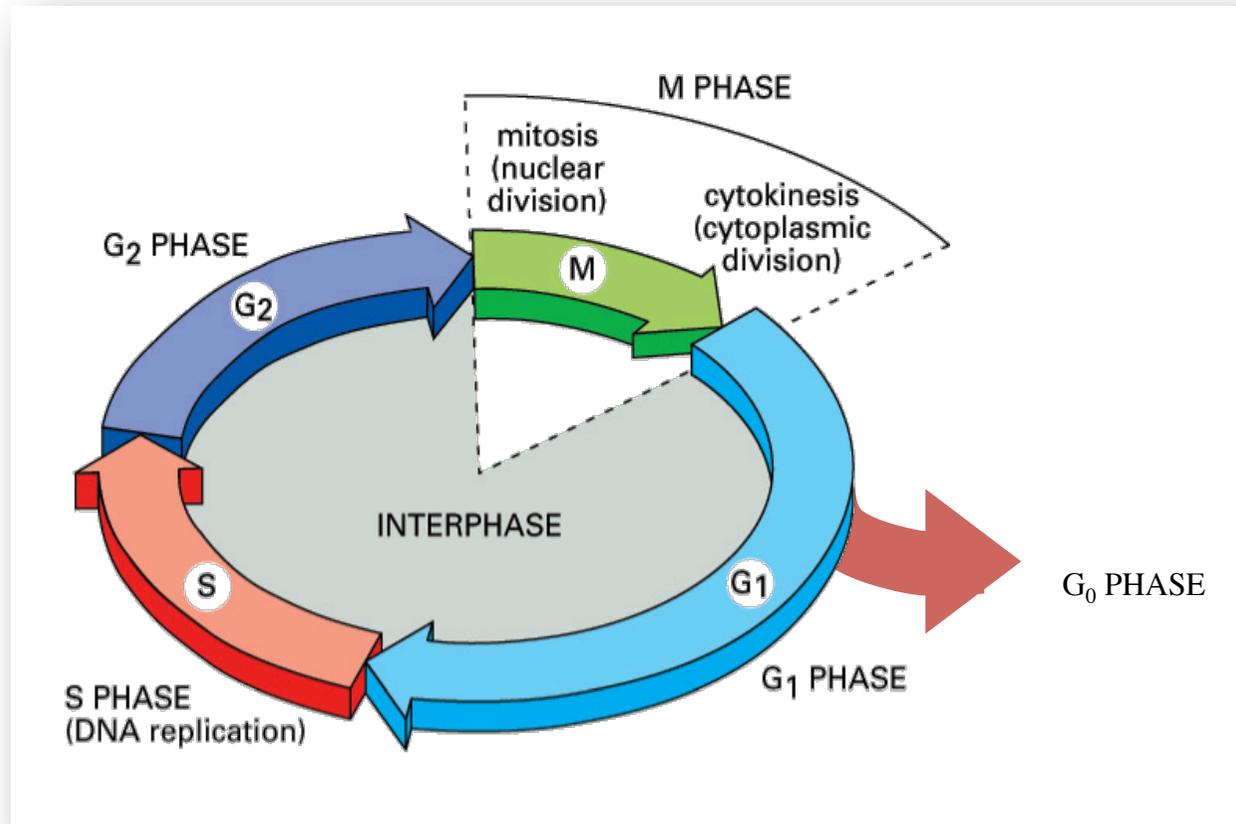
Proliferación  
(generación de nuevas células)

Muerte celular  
(pérdida de células)

balance

## El control de la proliferación celular

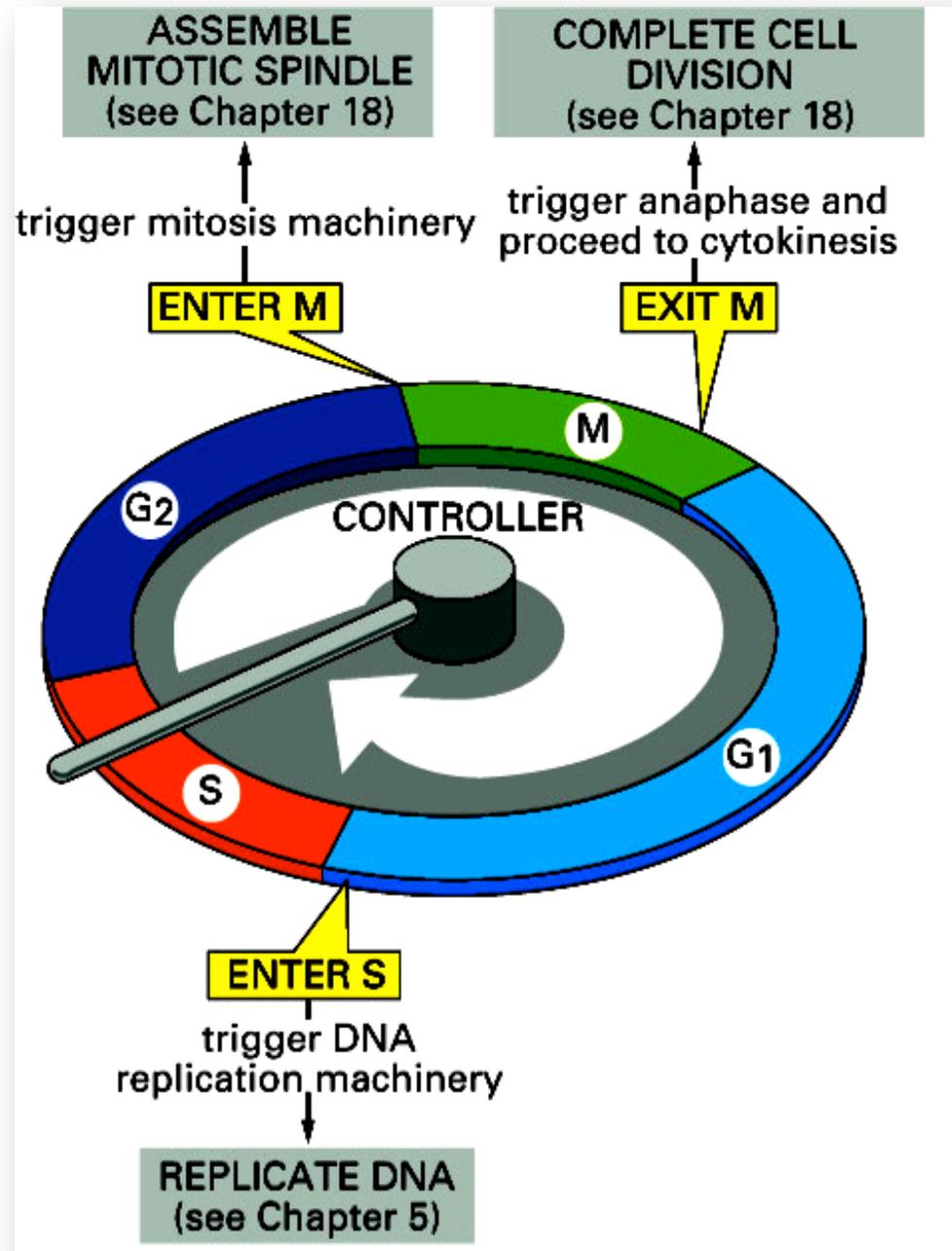
**Ciclo celular:** sucesión ordenada de procesos por los que una célula crece y se divide en dos



### Puntos de control:

- transición G<sub>1</sub>/S (Start)
- transición G<sub>2</sub>/M (entrada en mitosis)
- transición metafase-anafase y M/G<sub>1</sub> (salida de mitosis)

Existe un mecanismo de control del ciclo celular independiente de los procesos; será un **dispositivo bioquímico que opera cíclicamente** poniendo en marcha los distintos procesos a medida que la célula avance en el ciclo.



# El sistema de control del ciclo celular está constituido por las quinasas CDK

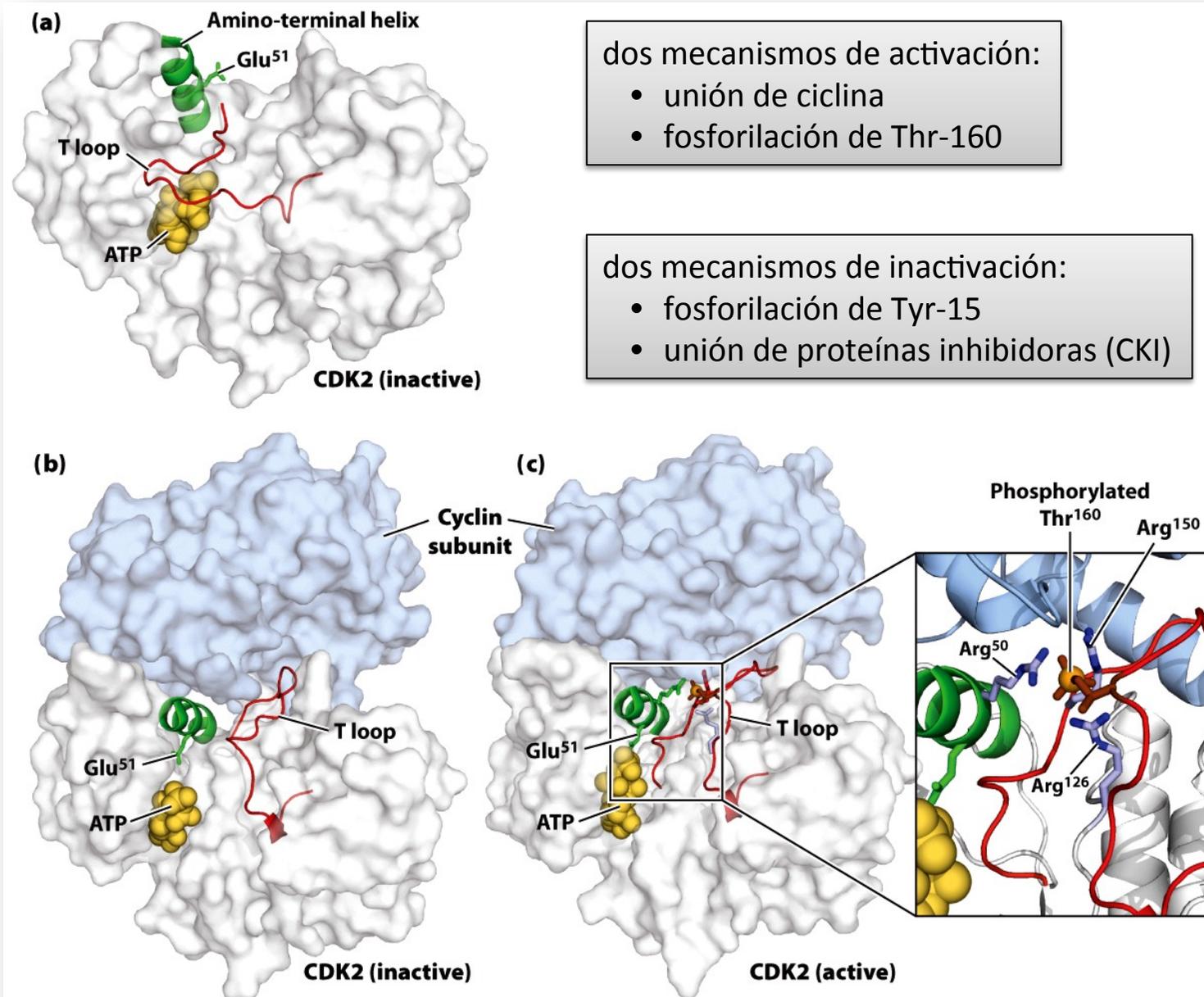
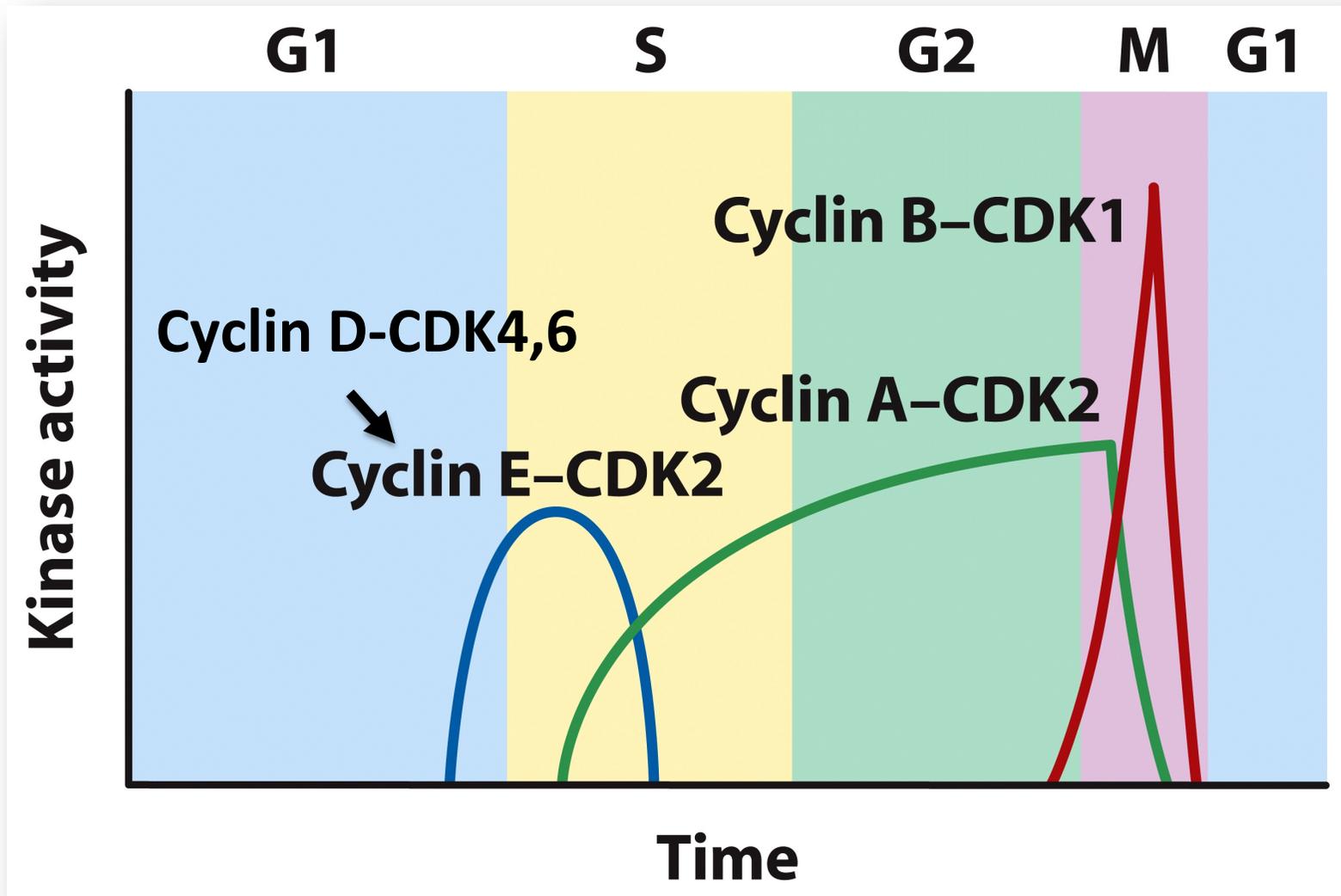
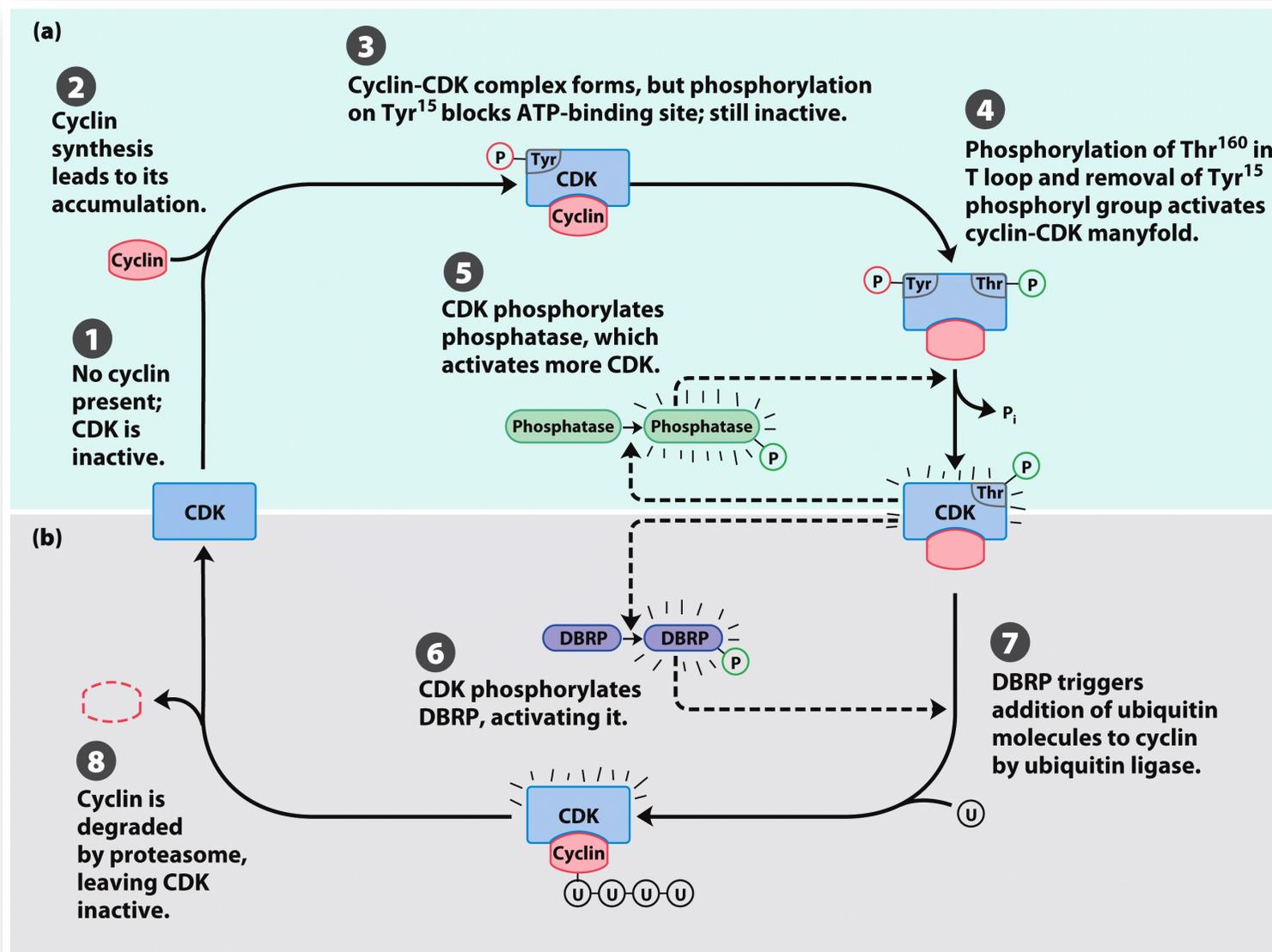


Figure 12-45  
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

La progresión en el ciclo se regulará mediante ondas sucesivas de actividades CDK-ciclina



Los componentes del sistema de control del ciclo celular se van a ensamblar en interruptores bioquímico que funcionan como sistemas biestables y osciladores. La actividad CDK se autoactiva abrupta e irreversiblemente y pondrá en marcha su propia inactivación.



**Figure 12-47**  
 Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
 © 2013 W. H. Freeman and Company

## El control de la transición G1/S: Start o punto de restricción

El control de Start implica la activación de un programa transcripcional: las CDKs de G1 y G1/S fosforilan al represor transcripcional pRb, liberando al activador transcripcional E2F

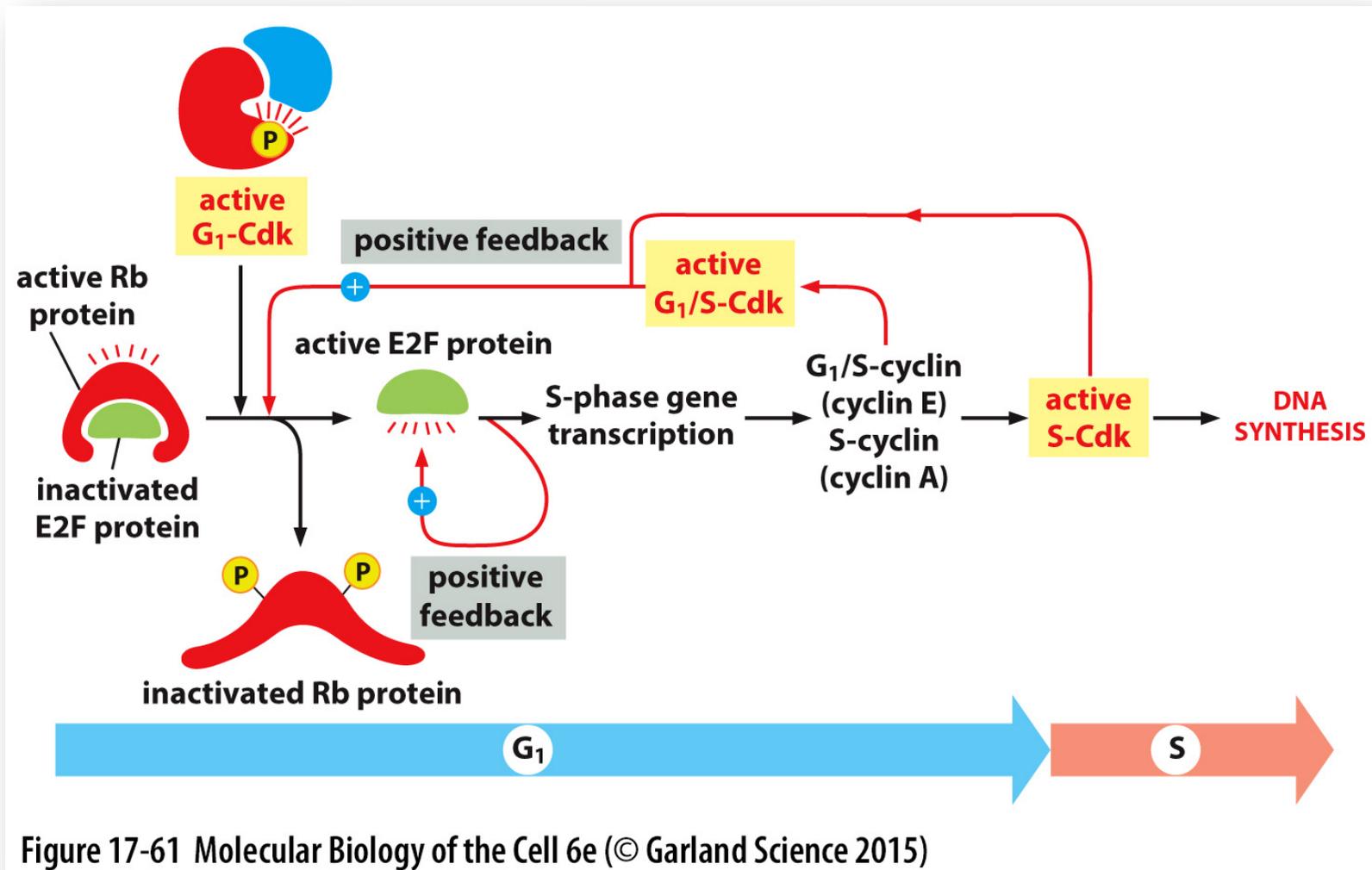


Figure 17-61 Molecular Biology of the Cell 6e (© Garland Science 2015)

## El checkpoint de integridad genómica

habrá un sistema sensor de la lesión, un mecanismo de transducción de señal y unas dianas para detener la progresión del ciclo celular y activar la reparación de DNA. Una vez reparado el daño, se reanuda la proliferación. Si el daño es muy grande y no se puede reparar la parada en el ciclo celular es permanente y se induce apoptosis

El factor de transcripción p53 será clave en el mecanismo de checkpoint en mamíferos

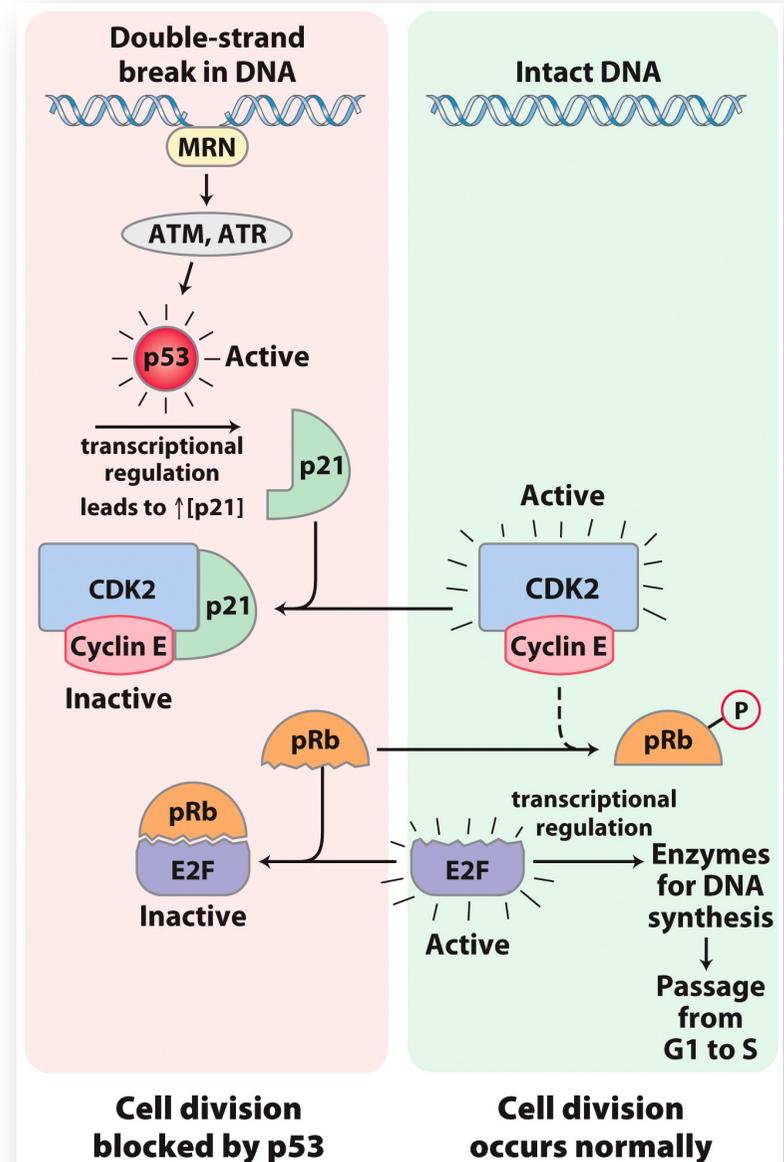
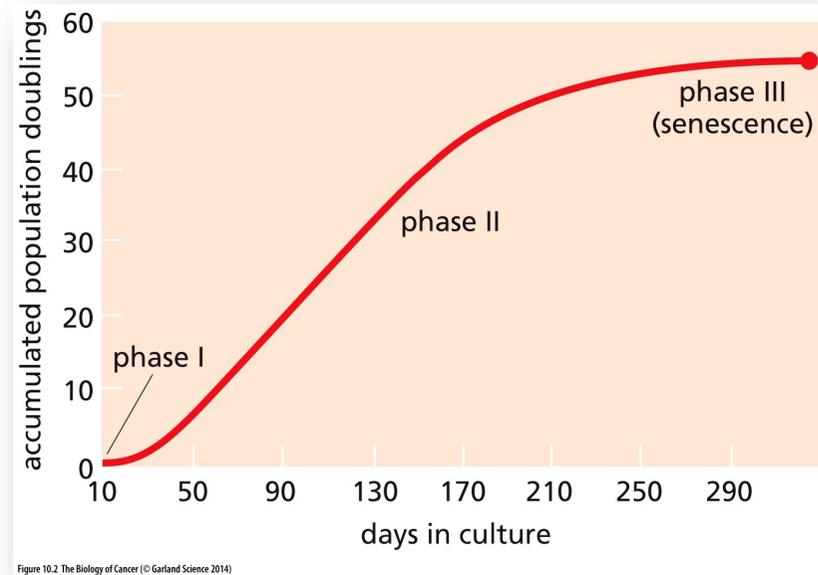


Figure 12-49  
Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
© 2013 W. H. Freeman and Company

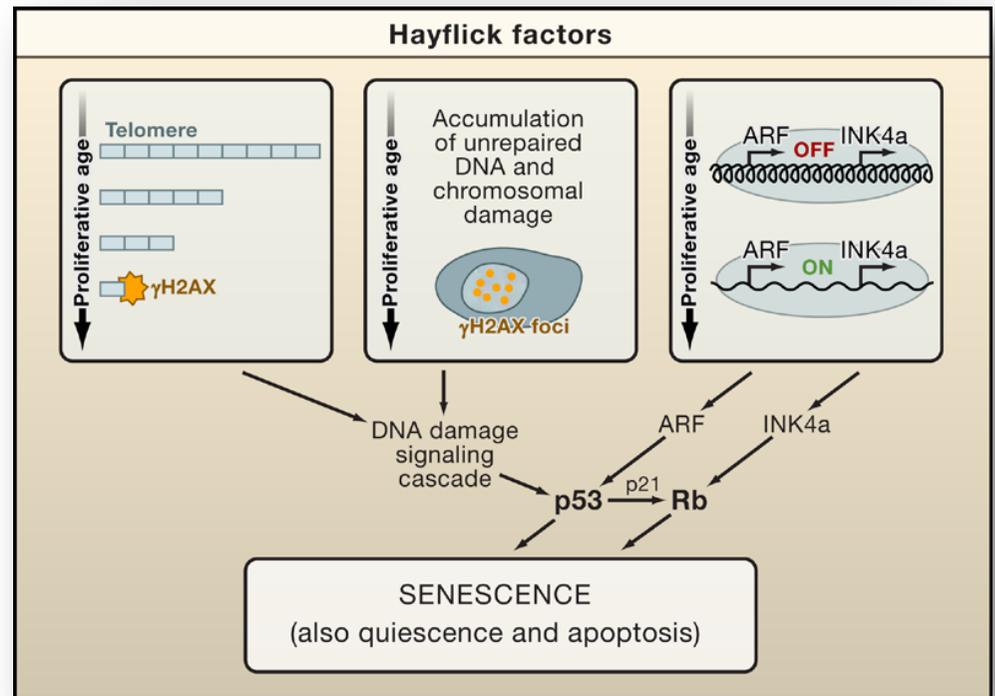
## Senescencia celular

Las células tienen una capacidad proliferativa limitada

Excepción: células madre y embrionarias



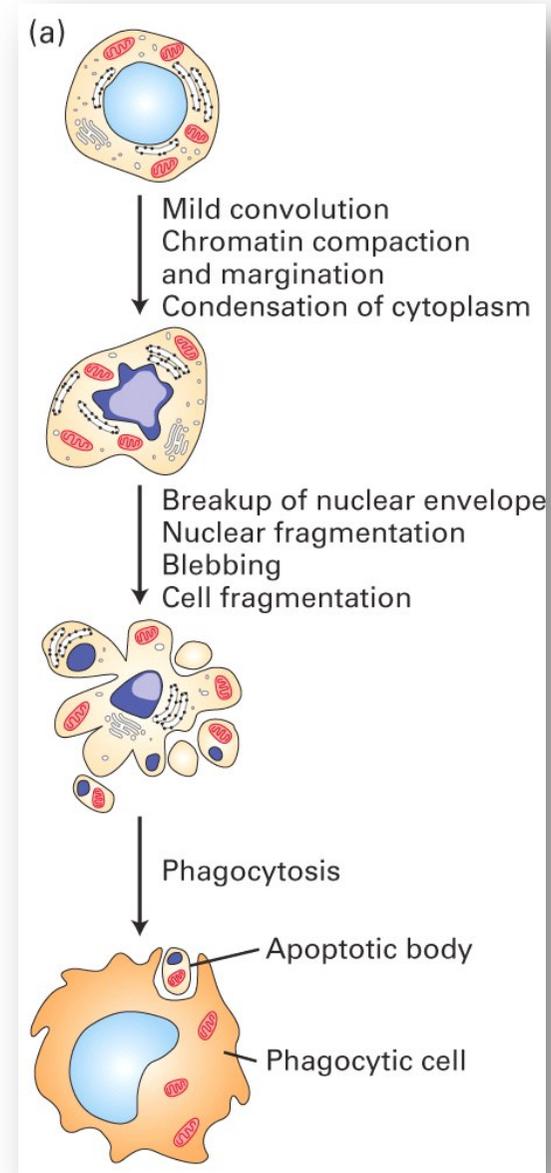
Diversos estreses causados por fisiología celular (acortamiento de telómeros por divisiones sucesivas, acumulación de daño genómico con el tiempo) causan la acumulación de p53 que a su vez transcribe los genes de inhibidores de CDKs imponiendo un estado no proliferativo: la senescencia celular



## Apoptosis

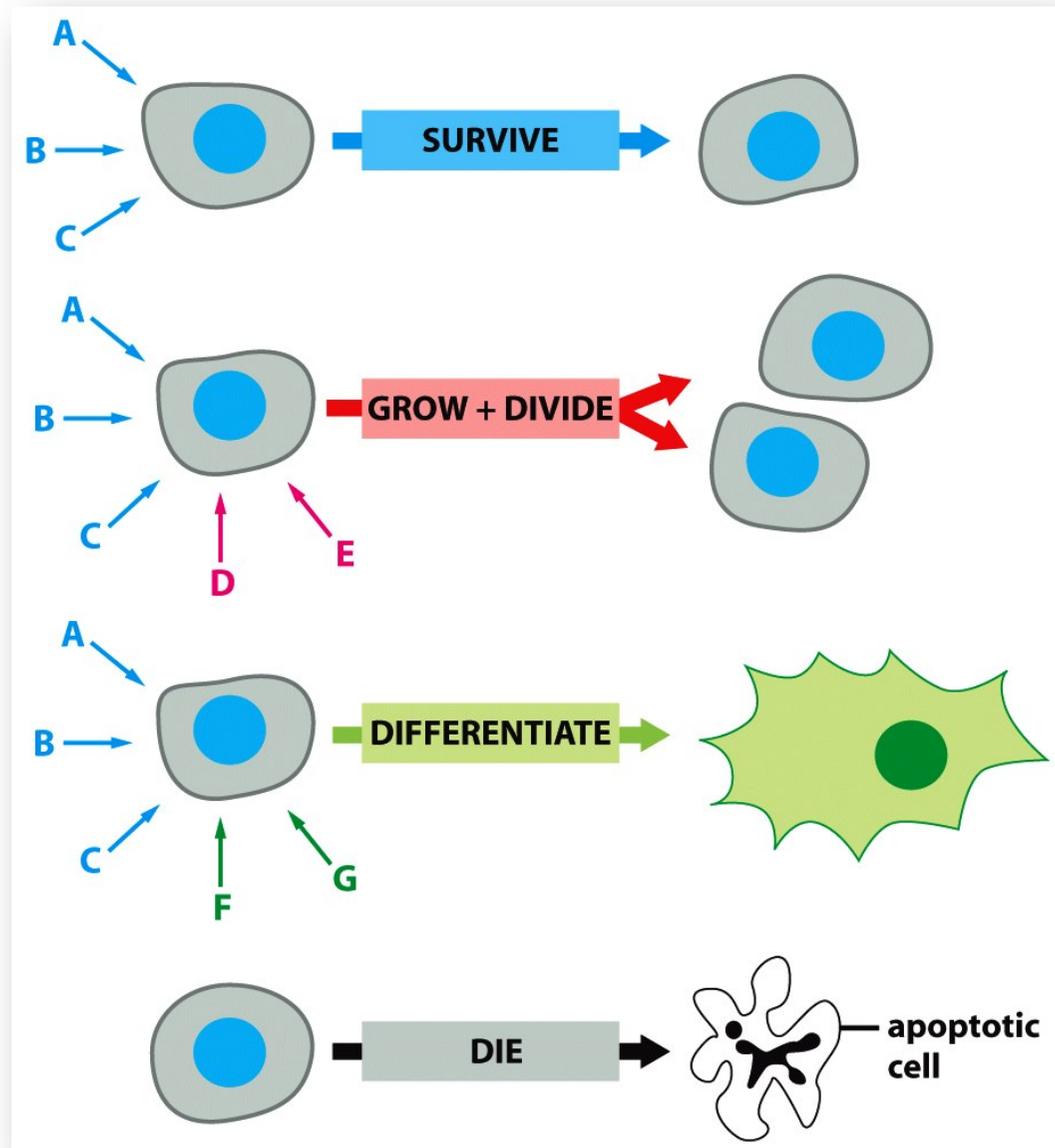
En los organismos pluricelulares la muerte celular programada juega un papel esencial durante el desarrollo y en el mantenimiento de poblaciones celulares

El mecanismo consiste en la activación de una familia de proteasas, las caspasas.

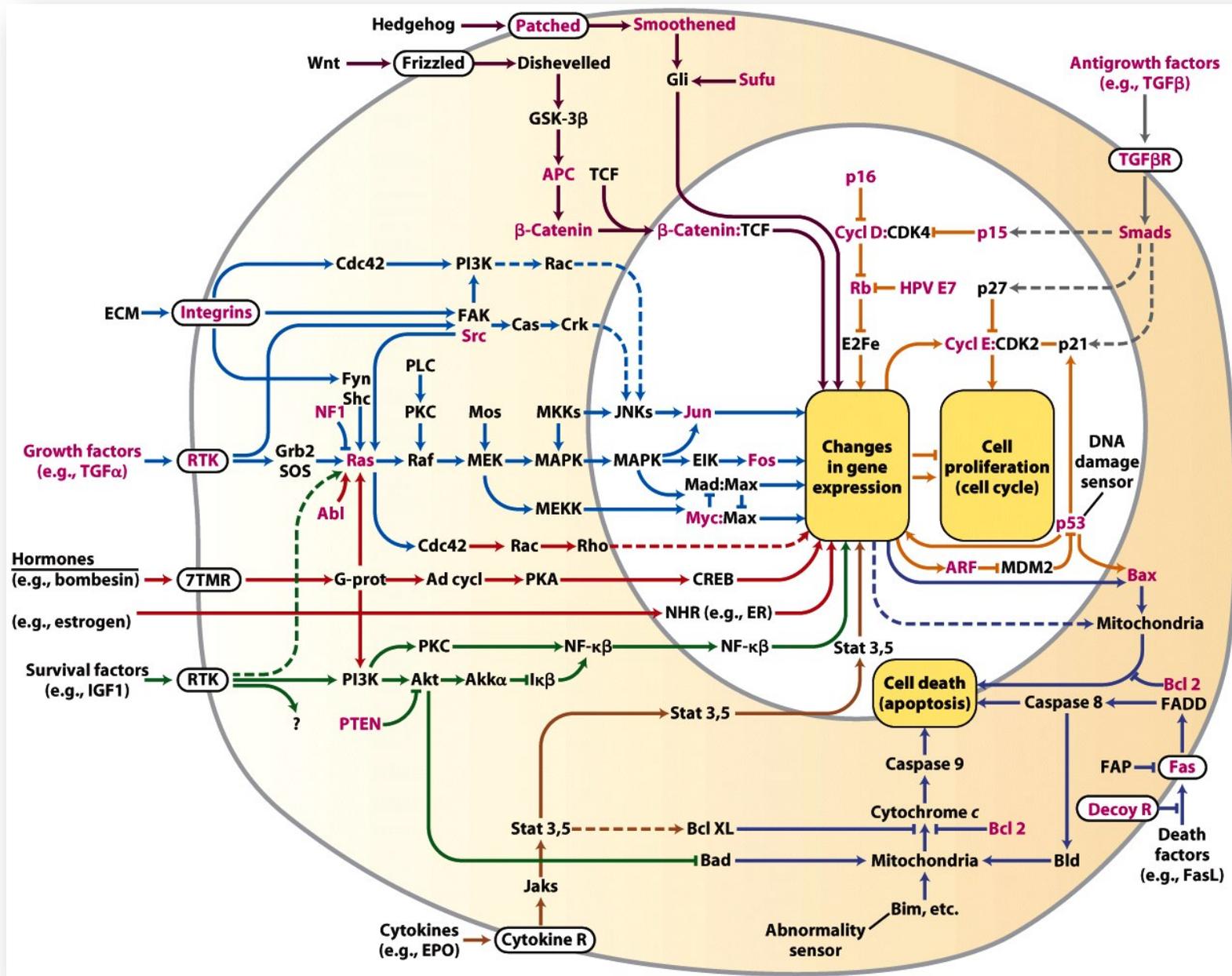


## La problemática del destino celular

- proliferar
- quiescencia
- senescencia
- diferenciación
- apoptosis



# Una compleja red de rutas de señalización controlará la respuesta celular



Capítulo 4

**EL DESENLACE: CÁNCER**



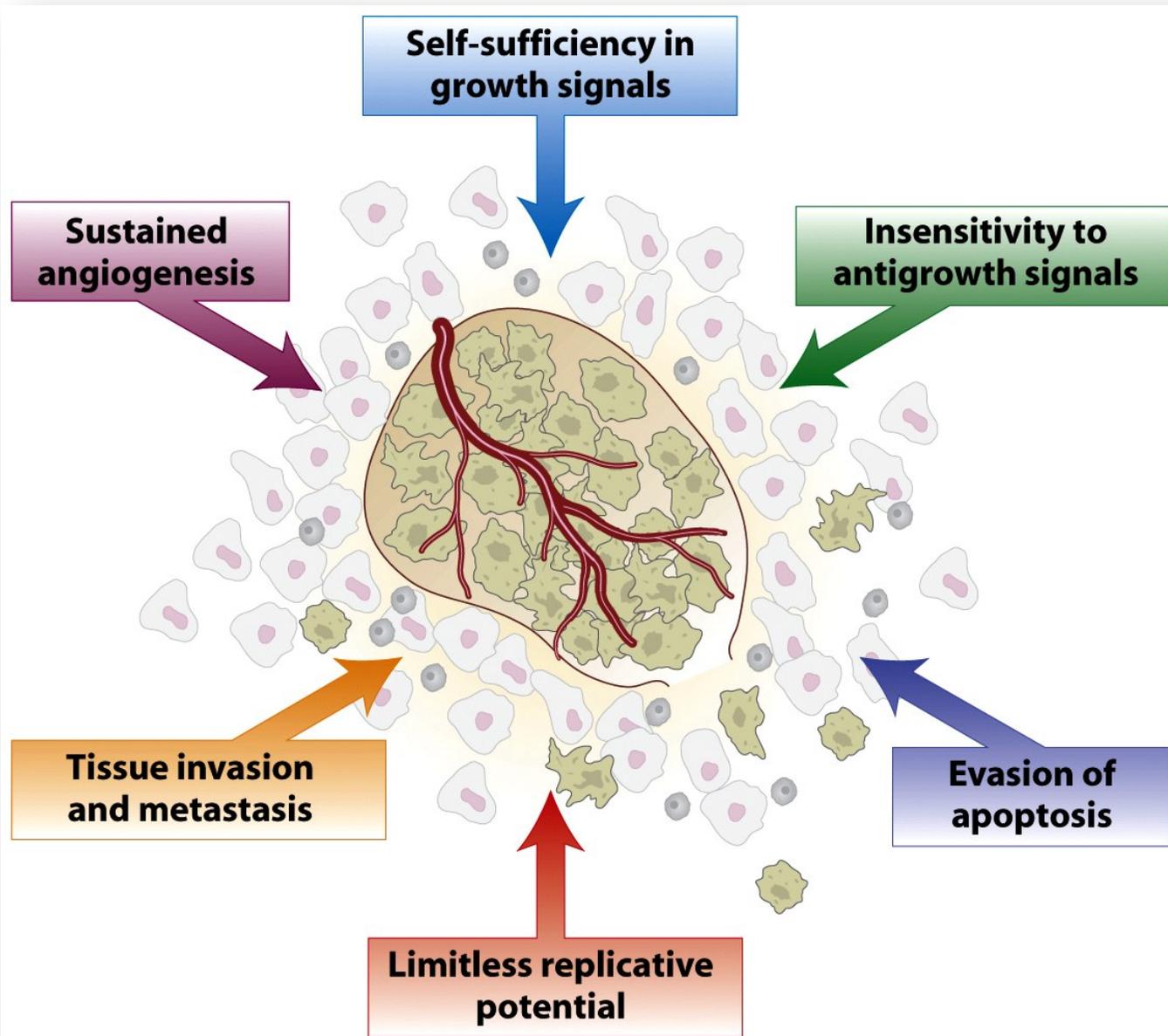


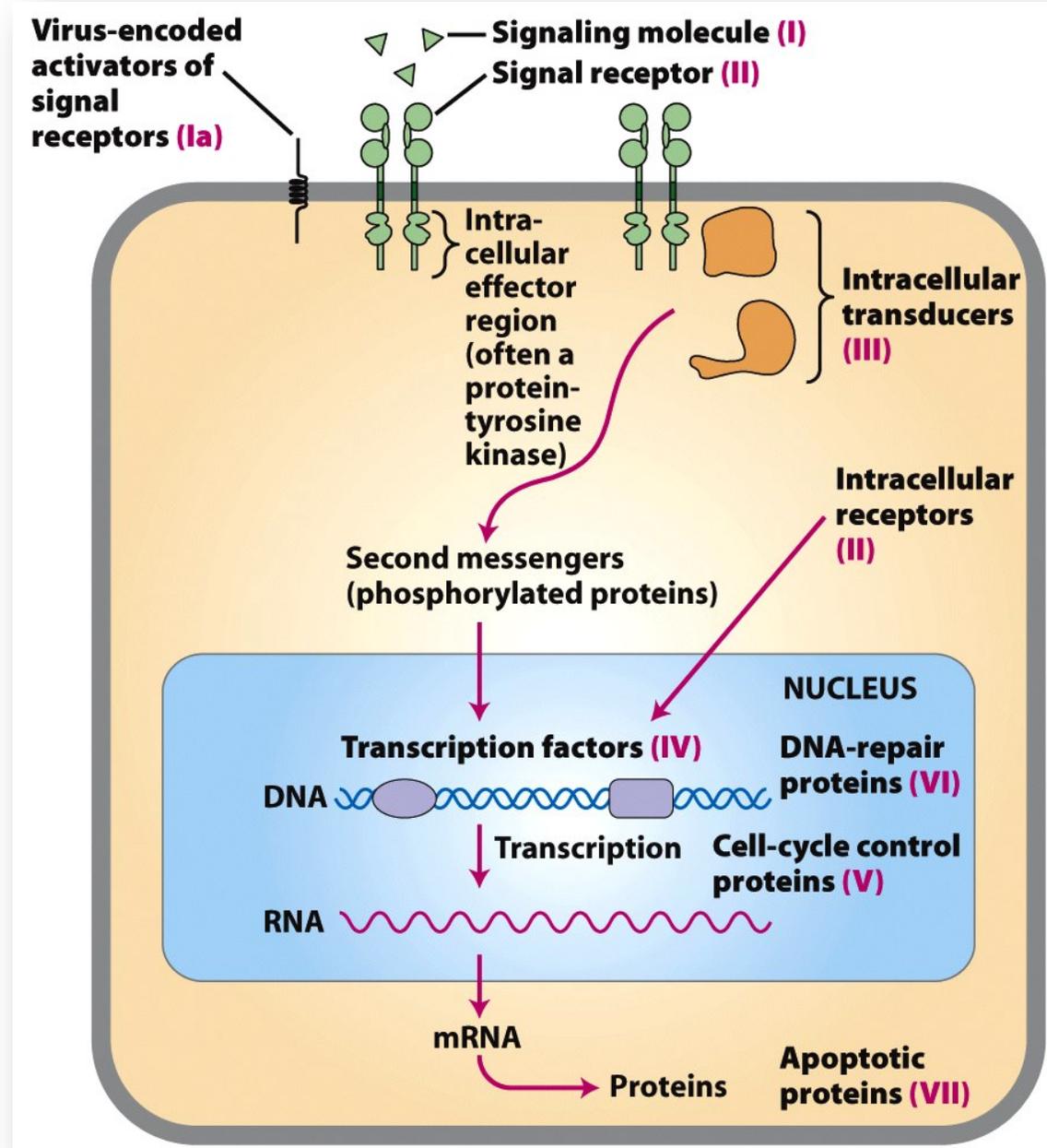
Figure 25-1  
*Molecular Cell Biology, Sixth Edition*  
© 2008 W. H. Freeman and Company

**TABLE 25-1 Classes of Genes Implicated in the Onset of Cancer**

	<b>NORMAL FUNCTION OF GENES</b>	<b>EXAMPLES OF GENE PRODUCTS</b>	<b>EFFECT OF MUTATION</b>	<b>GENETIC PROPERTIES OF MUTANT GENE</b>	<b>ORIGIN OF MUTATIONS</b>
<b>Proto-oncogenes</b>	Promote cell survival or proliferation	Anti-apoptotic proteins, components of signaling and signal transduction pathways that result in proliferation, transcription factors	Gain-of-function mutations allow unregulated cell proliferation and survival	Mutations are genetically dominant	Arise by point mutation, chromosomal translocation, amplification
<b>Tumor-suppressor genes</b>	Inhibit cell survival or proliferation	Apoptosis-promoting proteins, inhibitors of cell-cycle progression, checkpoint-control proteins that assess DNA/chromosomal damage, components of signal pathways that restrain cell proliferation	Loss-of-function mutations allow unregulated cell proliferation and survival	Mutations are genetically recessive	Arise by deletion, point mutation, methylation
	Repair or prevent DNA damage	DNA-repair enzymes	Loss-of-function mutations allow mutations to accumulate	Mutations are genetically recessive	Arise by deletion, point mutation, methylation

**Virus oncogénicos:** inducen cáncer porque contienen un oncogén, o activan un proto-oncogén celular al integrarse en el genoma o contienen proteínas víricas que interfieren con los mecanismos de control de la proliferación.

las mutaciones que generan cáncer pueden afectar a proteínas que actúan a distintos niveles en el control de las poblaciones celulares



# PATHWAYS IN HUMAN CANCER

Revised Edition

The Pathways in Human Cancer poster summarizes some of the key signaling pathways implicated in tumorigenesis and tumor progression in humans. Within each pathway, gene products known to be mutated in human tumors—oncogenes and tumor suppressor genes—are coded with information on types of genetic alterations and conferred capabilities to the tumor. Proteins are shown using structural representatives. New to this revised poster edition are signaling pathways for Hippo Signaling, Autophagy, Wnt Signaling, and Epigenetic Signaling.

This poster was created by scientists at Cell Signaling Technology in collaboration with Robert A. Weinberg and others of the forefront of cancer research. Expanded versions of each pathway, including additional downstream signaling nodes, can be found at [www.cellsignal.com/CSTcancer](http://www.cellsignal.com/CSTcancer).

Ras Common protein name	
	Structural representative from Ras
	Oncogene
	Tumor suppressor
	Type of genetic alteration
	Type of conferred capability

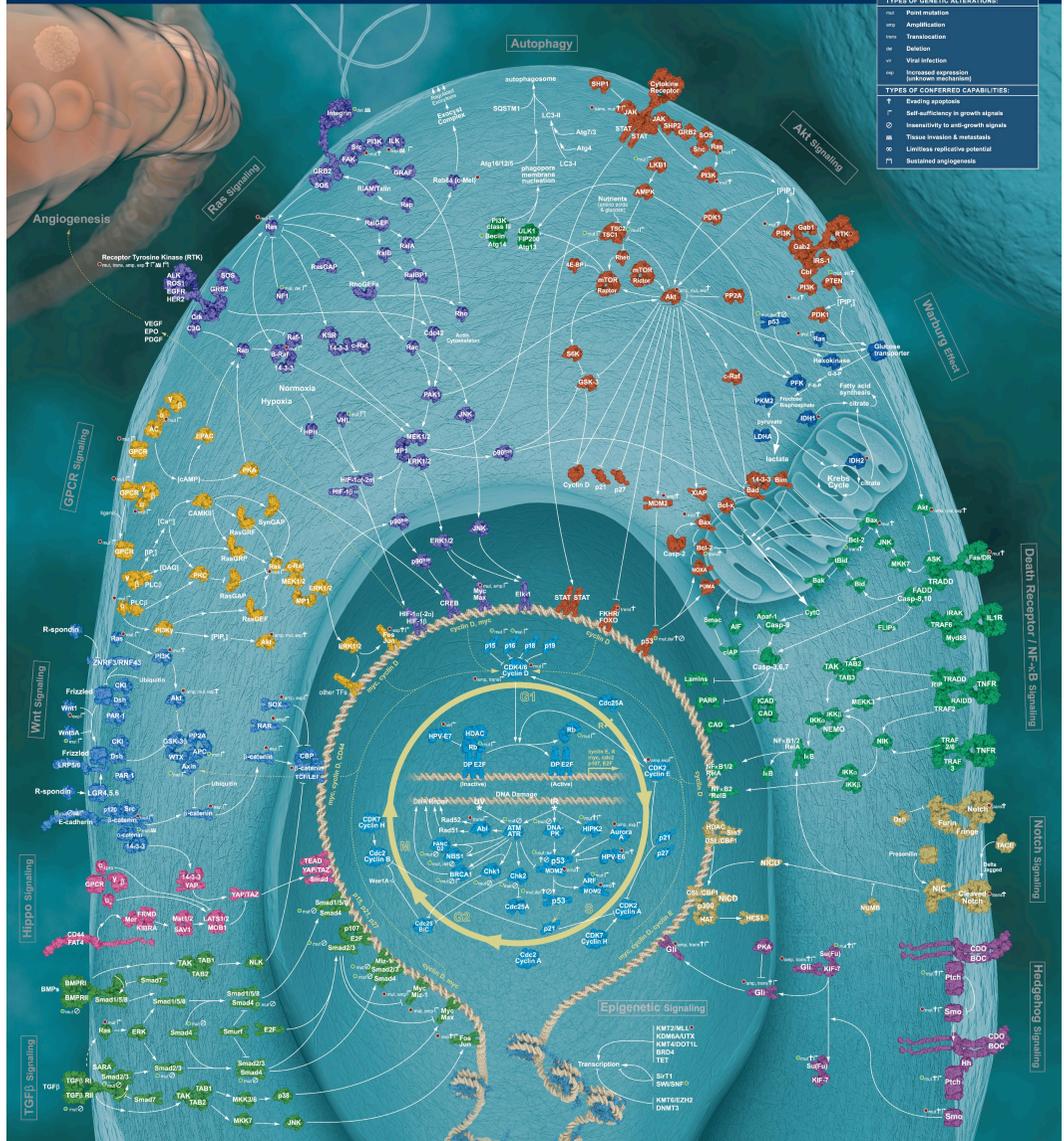
	Direct stimulatory modification
	Direct inhibitory modification
	Multiple stimulatory modification
	Multiple inhibitory modification
	Tandem stimulatory modification
	Tandem inhibitory modification
	Transcriptional contribution

TYPES OF GENETIC ALTERATIONS:	
	Point mutation
	Amplification
	Translocation
	Deletion
	Viral infection
	Increased expression (antibody overexpression)

TYPES OF CONFERRED CAPABILITIES:	
	Ectopic apoptosis
	Self-sufficiency in growth signals
	Insensitivity to anti-growth signals
	Tissue invasion & metastasis
	Limitless replicative potential
	Sustained angiogenesis



Cell Signaling TECHNOLOGY®  
[www.cellsignal.com/CSTcancer](http://www.cellsignal.com/CSTcancer)

Scientists at Cell Signaling Technology collaborate with key opinion leaders in cancer research to create reference pathway diagrams that reflect the latest thinking in the research community. Over 40 pathway diagrams currently exist, including the pathways represented here and many others.

Cell Signaling Technology would like to thank digizyme for their collaboration on the design and content of this poster. Please visit [www.digizyme.com](http://www.digizyme.com) to see more of their work.



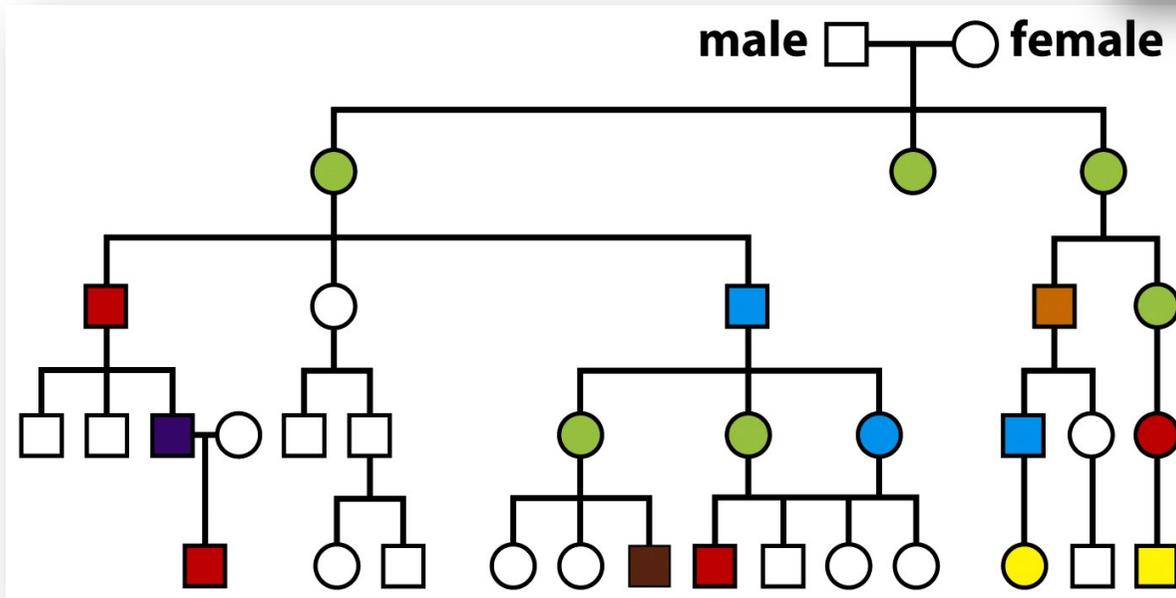
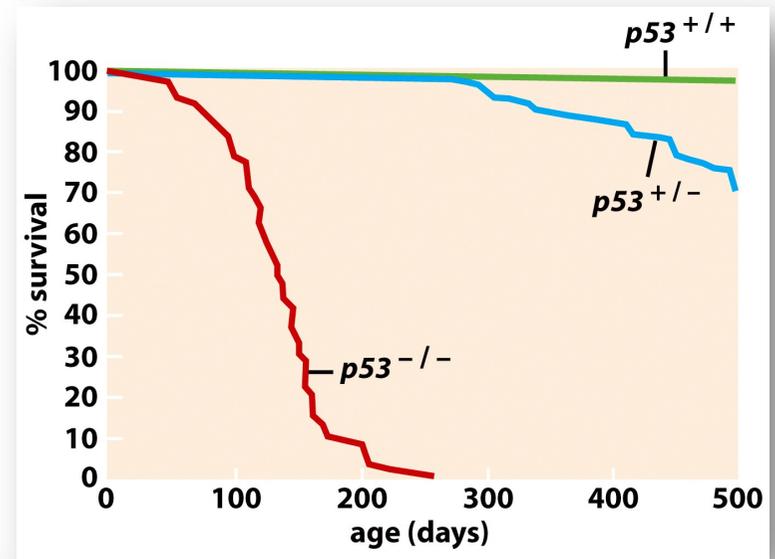
This poster accompanies the textbook *The Biology of Cancer*, Second Edition by Robert A. Weinberg and published by Garland Science. Dr. Weinberg's is a founding member of the Whitehead Institute for Biomedical Research and the Daniel K. Ludwig Professor of Cancer Research at the Massachusetts Institute of Technology.

Garland Science  
 www.garlandscience.com

Dos mecanismos celulares básicos para frenar la proliferación:

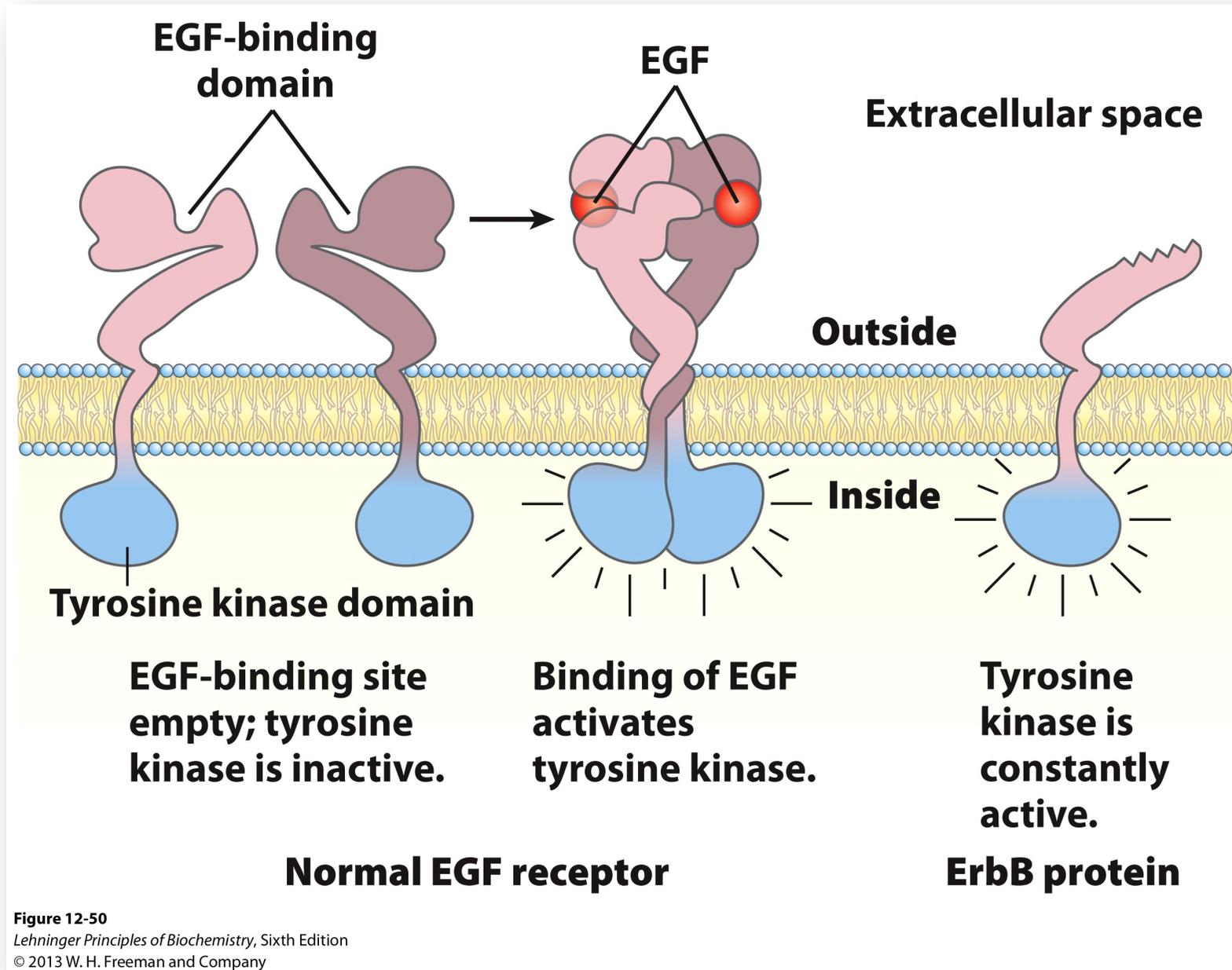
- **checkpoint de integridad genómica**: sin él la respuesta a lesiones en el DNA es deficiente causando una acumulación de mutaciones.
- **sensecencia celular**: impone un límite a la capacidad proliferativa de las células

Ambos mecanismos están mediados por **p53**, la proteína más frecuentemente mutada en cáncer humano



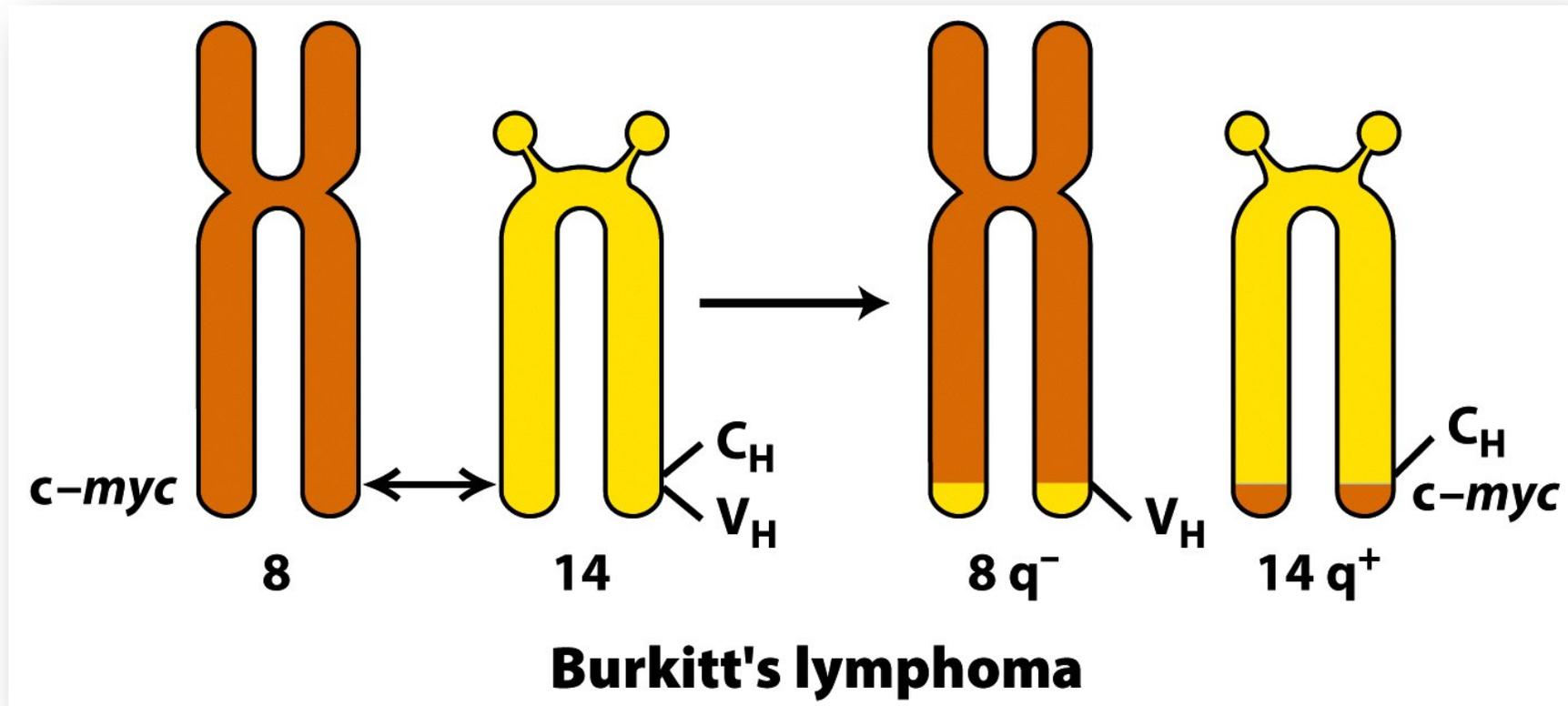
Un caso extremo:  
síndrome de Li-Fraumeni

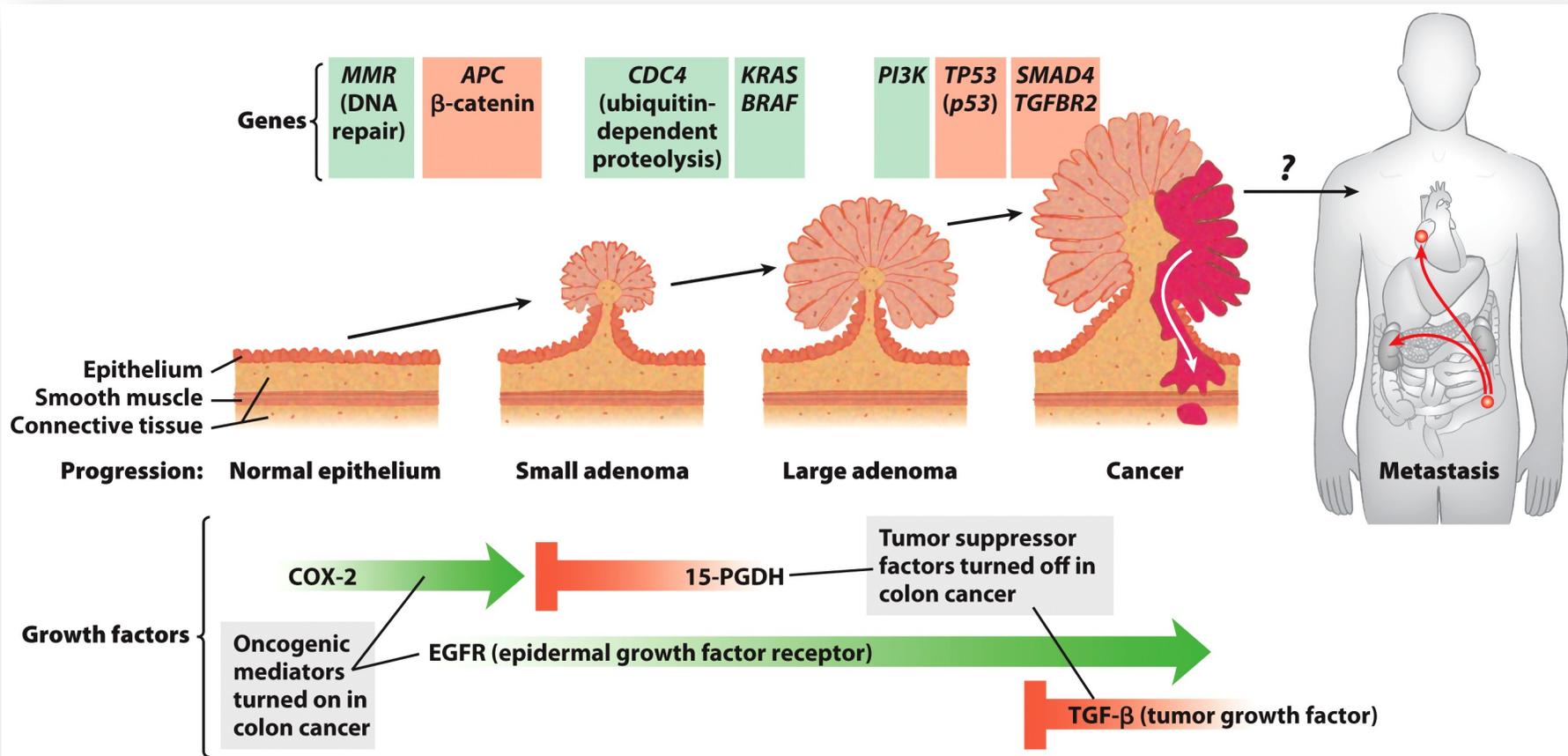
**erbB** es una versión truncada del receptor RTK del factor de crecimiento EGF. La mutación causa la activación constitutiva de la actividad quinasa del receptor en ausencia de señal



El oncogén *myc* está amplificado en numerosos cánceres humanos.

En el caso del linfoma de Burkitt una translocación de *myc* al gen de la cadena pesada de Ig origina su sobreexpresión en linfocitos B.





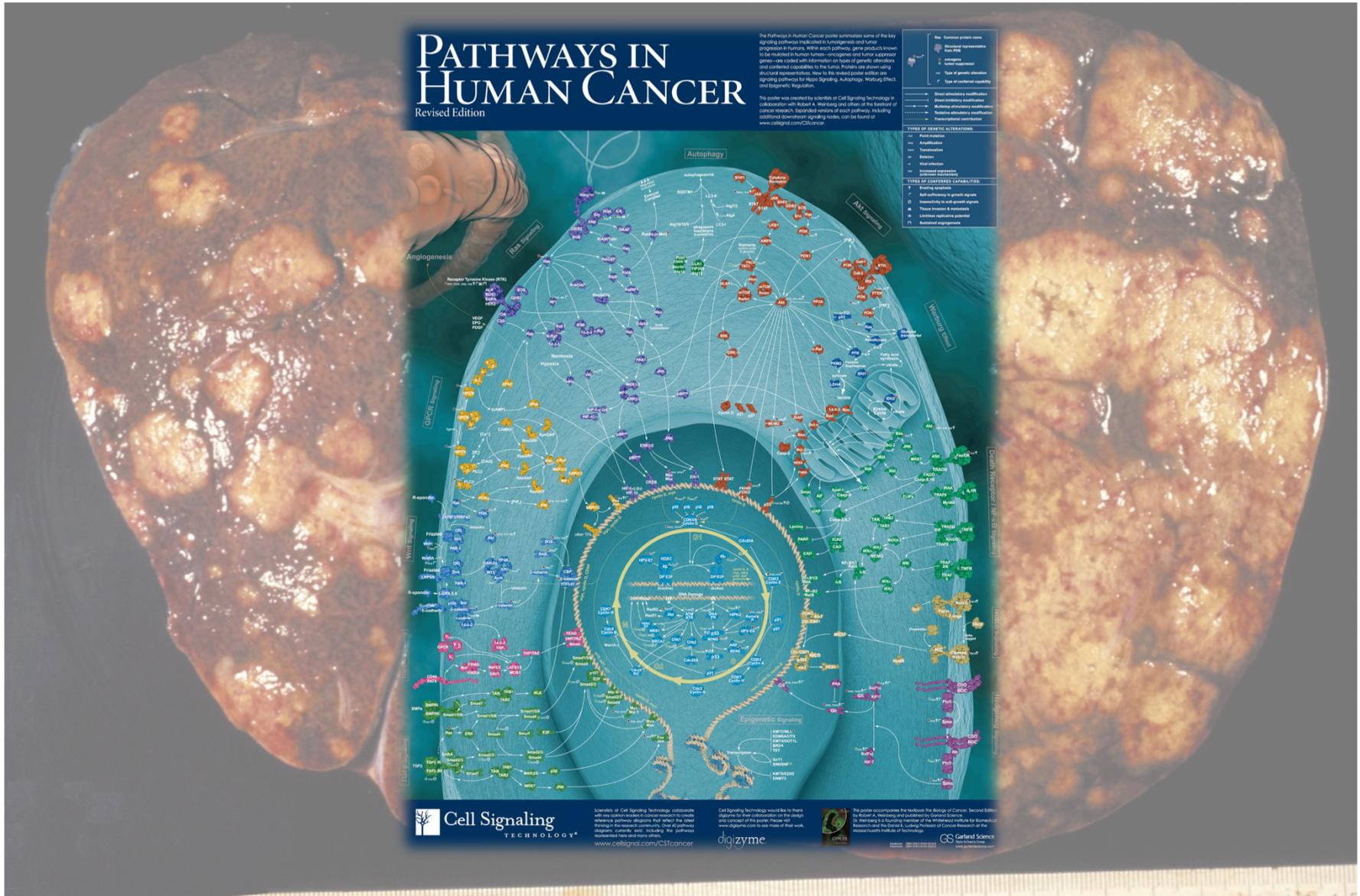
**Figure 12-51**  
 Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition  
 © 2013 W. H. Freeman and Company



**Box 12-5 figure 1**

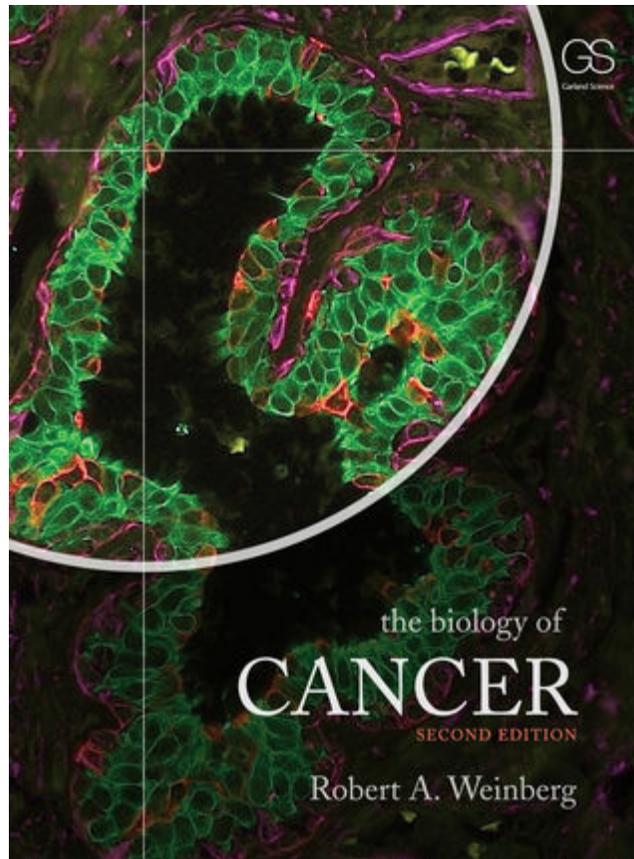
*Lehninger Principles of Biochemistry, Sixth Edition*

© 2013 W. H. Freeman and Company



**Box 12-5 figure 1**  
*Lehninger Principles of Biochemistry*, Sixth Edition  
 © 2013 W. H. Freeman and Company

## BIBLIOGRAFÍA



**The Biology of Cancer 2<sup>a</sup> ed.**

Weinberg, R. A. (2013) Garland Publishing Inc.