

Genes y animales transgénicos (ratones) en la lucha contra el cáncer



Jesus M Paramio Unidad de Oncología Molecular CIEMAT Madrid

Cáncer

¿De qué hablamos?

Cáncer: (Del lat. *cancer*). m. *Med.* Enfermedad neoplásica con transformación de las células, que proliferan de manera anormal e incontrolada.

Carcinoma. (Del lat. *carcinōma*, y este del gr. *καρκίνωμα*). m. *Med.* Tumor maligno derivado de estructuras epiteliales.

Oncología. (Del gr. *ὄγκος*, tumor, y *-logía*). f. Parte de la medicina que trata de los tumores.

El cáncer es una enfermedad moderna

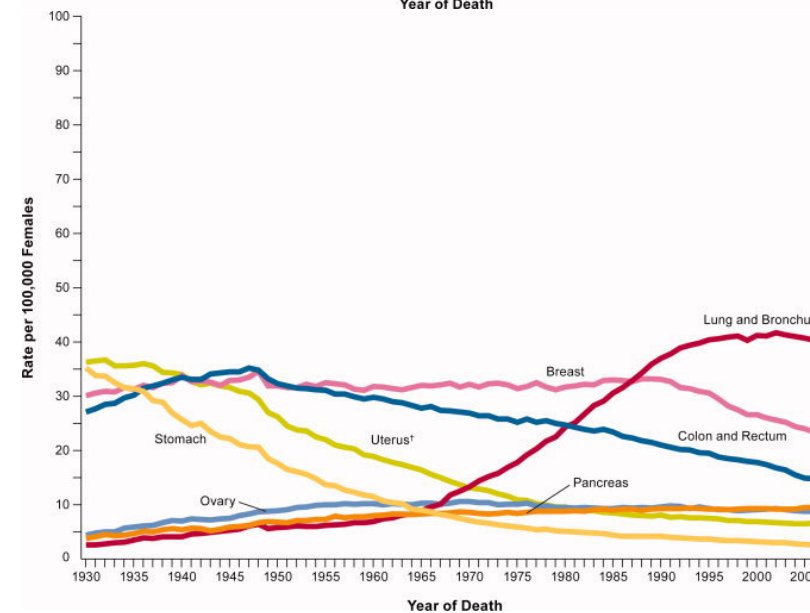
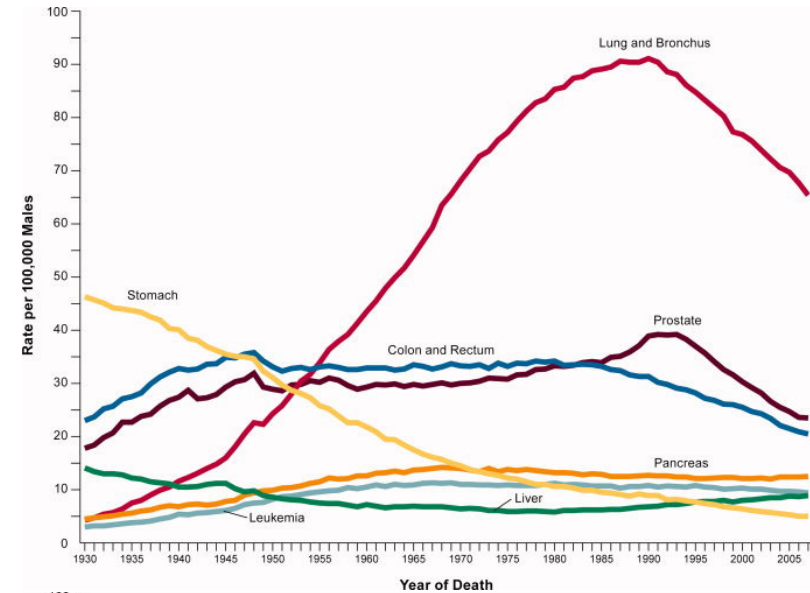
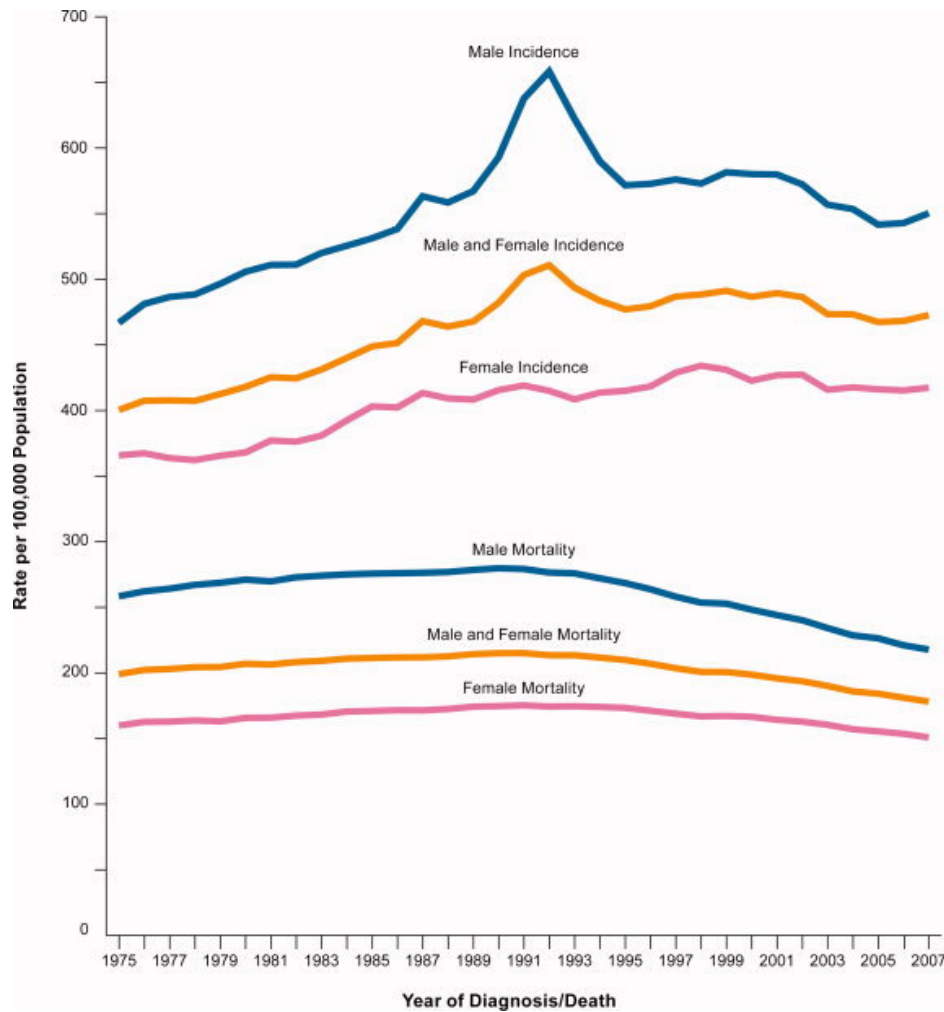
FALSO!!

- El primer indicio más antiguo del cáncer (aunque el término no se utilizaba en ese entonces), fue descubierto en Egipto y data de aproximadamente 3000 ac. El Papiro de Edwin Smith describe 8 casos de tumores o úlceras de la mama que fueron tratados mediante cauterización.
- Hipócrates atribuyó el cáncer a un exceso de bilis negra. Fue el primero en utilizar las palabras "carcinosis" y "carcinoma" para describir los tumores, de ahí el término "cáncer" que deriva de la palabra griega cangrejo ("karkinos"), que se piensa hace referencia a la aparición de vasos sanguíneos en los tumores y tienen parecido a garras de un cangrejo.
- En 168 ac, Galeno creía que el cáncer era curable en etapas tempranas, y que los tumores avanzados deberían ser operados ya sea mediante la reducción de alrededor del área afectada o por cauterización.

El cáncer es una enfermedad **FALSO!!**

- ✓ Conocemos como cáncer a un grupo de más de 100 enfermedades diferentes, tanto en su etiología (origen), como en sus características clínicas (y biológicas). Incluso dentro de un mismo tejido u órgano (mama)
- ✓ La práctica totalidad de las diferentes células del organismo pueden ser susceptibles de formar un tumor.
- ✓ Se ha observado tumores en organismos tan dispares como moscas, peces, gusanos...

El cáncer es una enfermedad mortal FALSO!!



CA: A Cancer Journal for Clinicians
[Volume 61, Issue 4](#), pages 212-236, 2011

¿Por qué baja la tasa de mortalidad?

Detección precoz

Prevención

Nuevas técnicas quirúrgicas

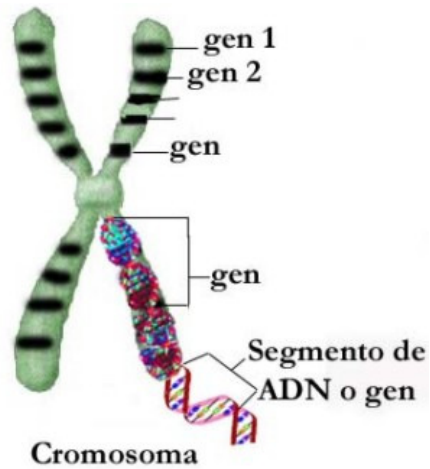
Nuevos tratamientos

¿Cuáles son los retos actuales de la Oncología?

- ✓ Detección temprana
- ✓ Identificación de pacientes:
que se beneficien de la terapia
terapias específicas
- ✓ Identificar nuevas dianas moleculares
- ✓ Identificar nuevos compuestos

CANCER: ENFERMEDAD DEL GENOMA

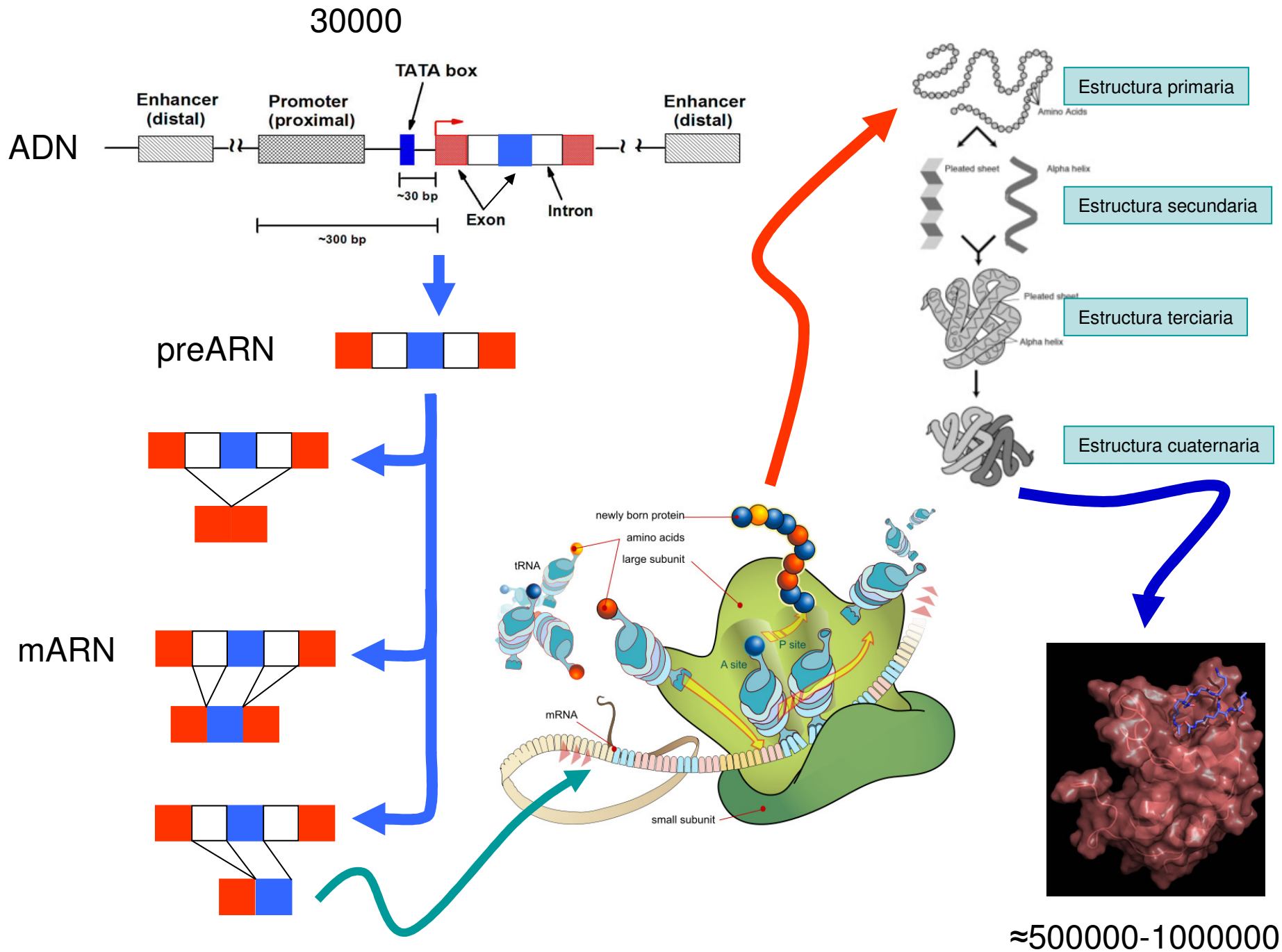




fuelle: diseño Carmen Eugenia Piña L.

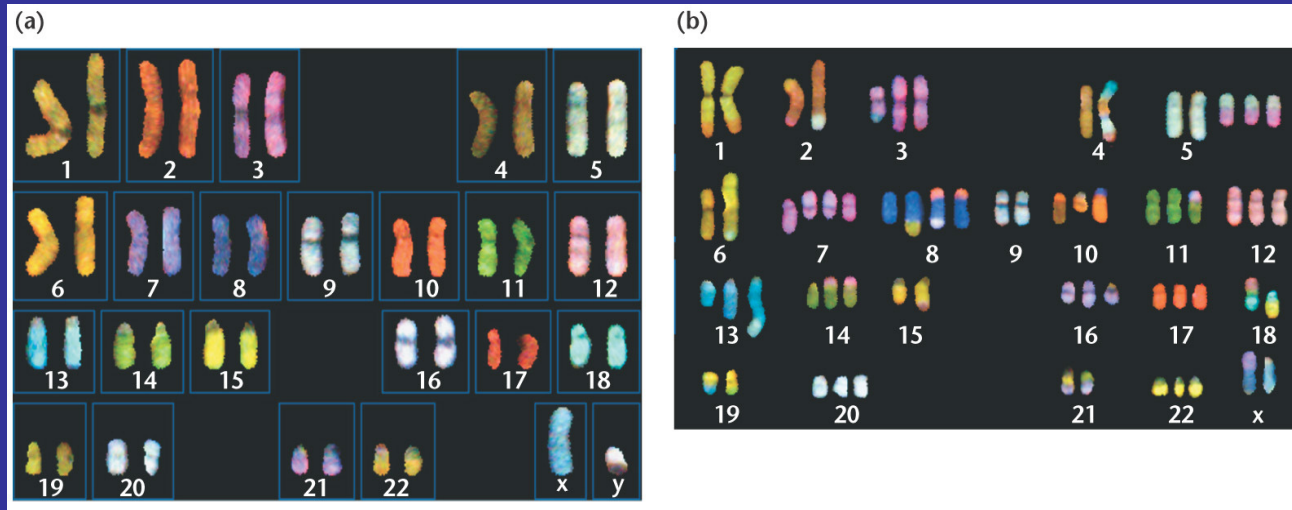








Cambios Cromosomicos en el genoma de las células cancerosas: la punta del iceberg

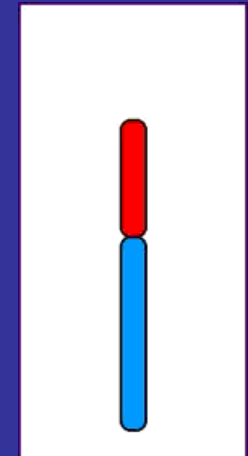
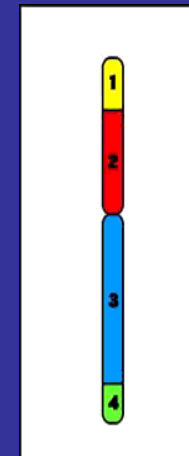
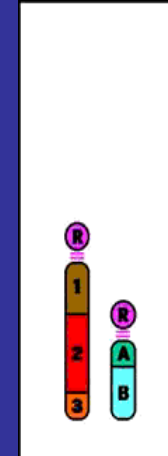
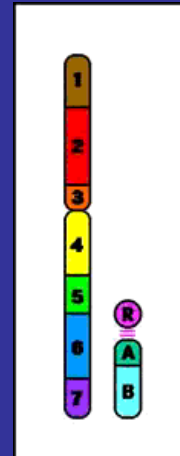
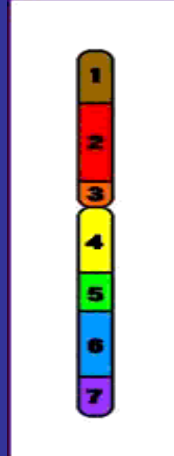
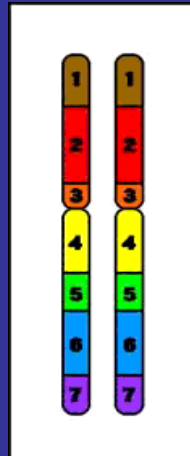
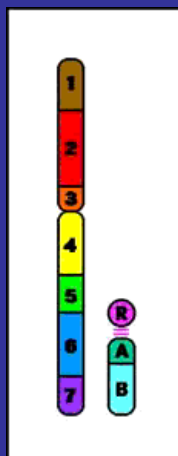
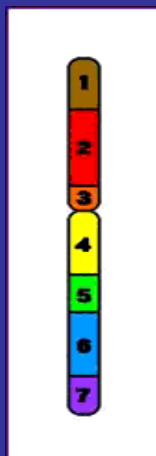
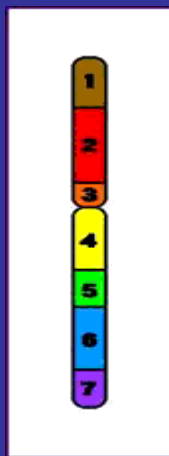


Deletion

Duplication

Reciprocal translocation

Ring Chromosome



Terminal Deletion

Insertion

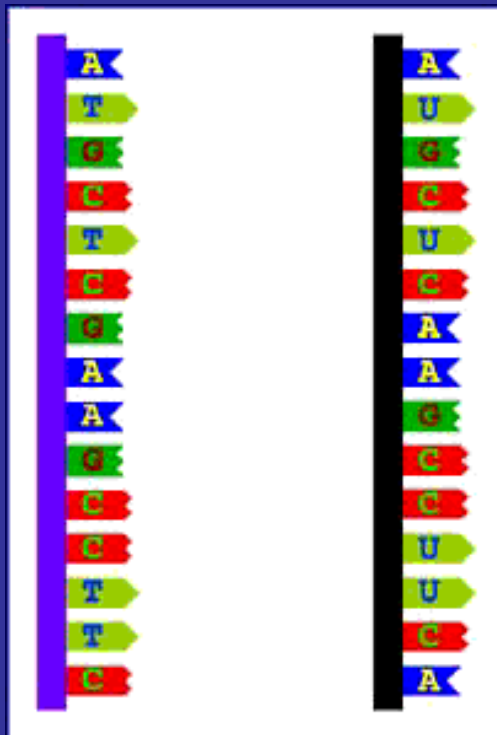
Inversion

Robertsonian Translocation

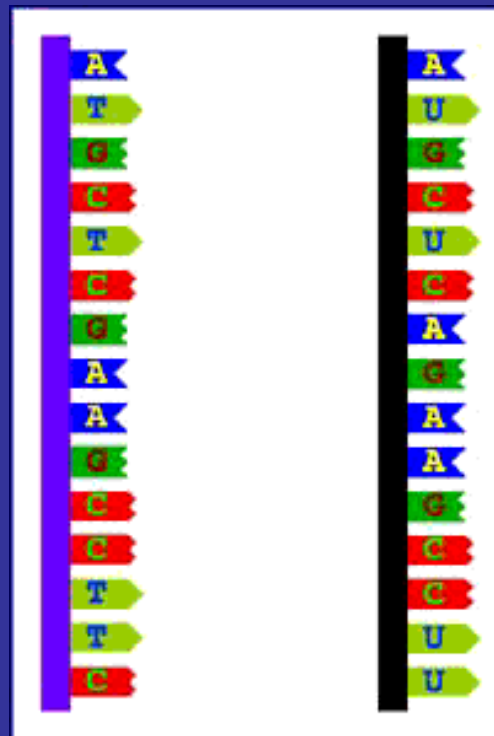
Isochromosomes

Cambios en nucleótidos en el genoma de las células cancerosas: La parte oculta del iceberg

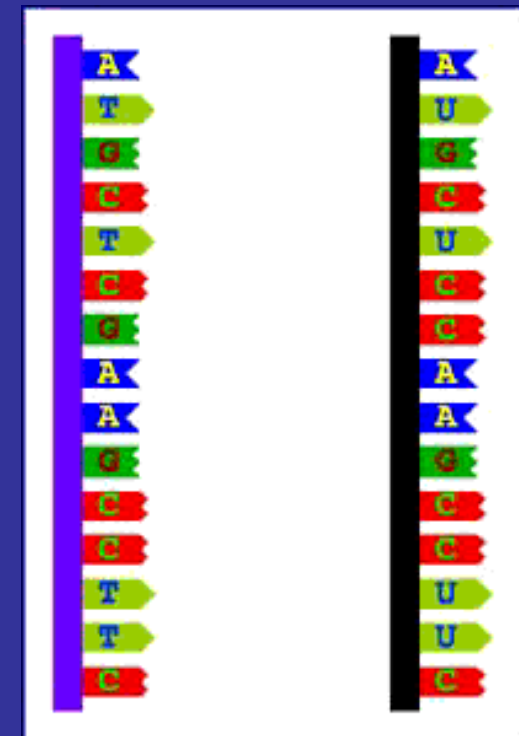
Nucleotide Deletions



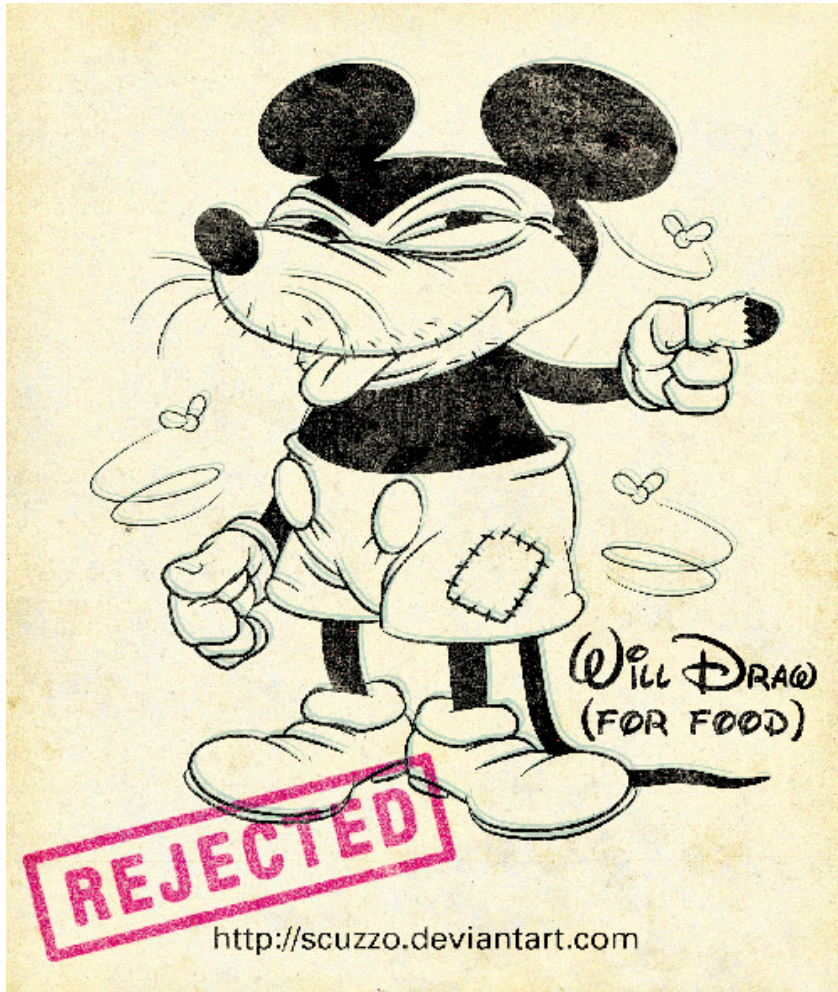
Nucleotide Insertions



Nucleotide Substitutions



Las alteraciones en el genoma (libros) hacen que el final de las historias no sea correcto (o al menos diferente del esperado)



Oncogenes son dominantes

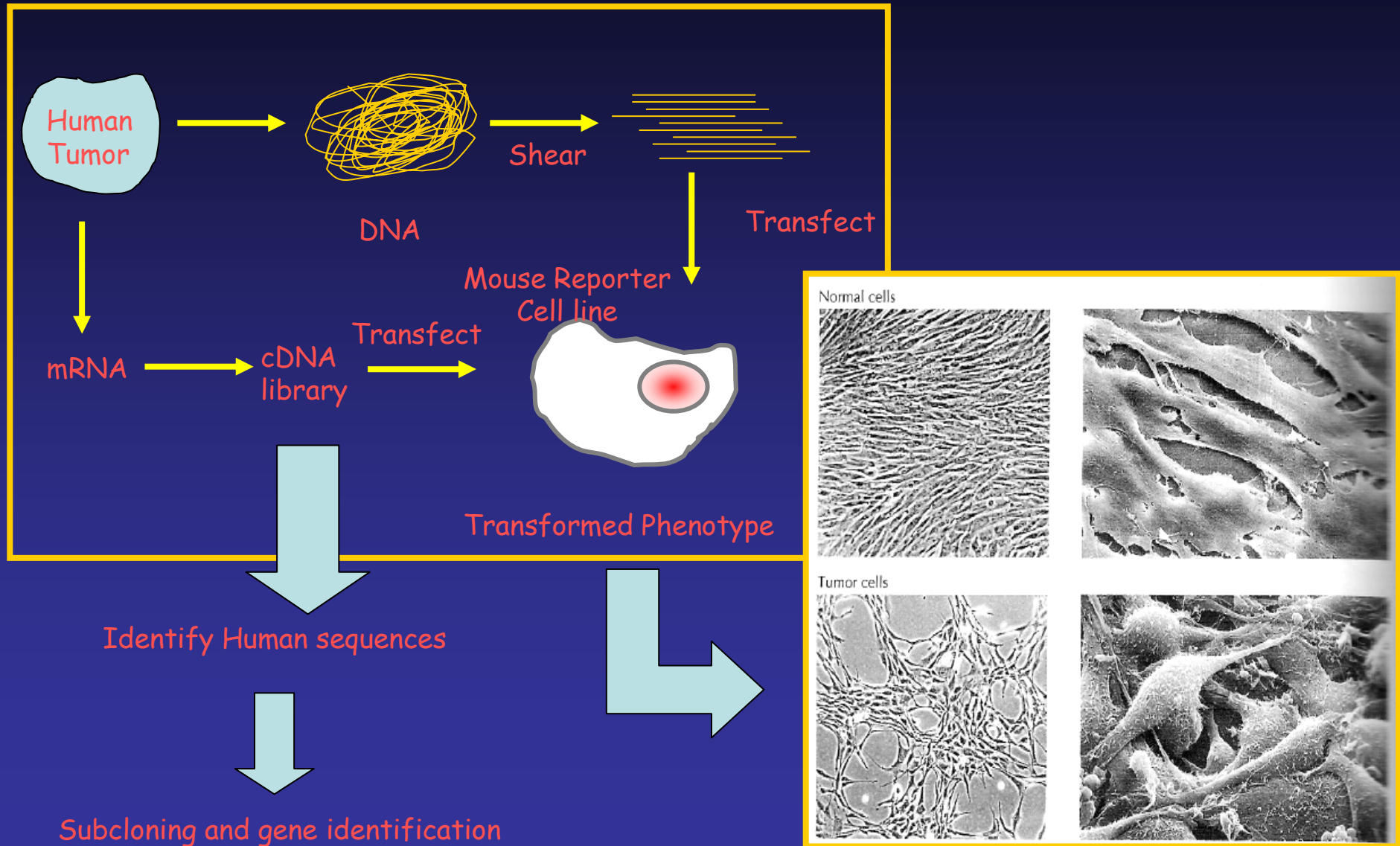
(ganancia de función)

Genes supresores de Tumores son recesivos

(pérdida de función)



Identificación de Oncogenes: Transfección



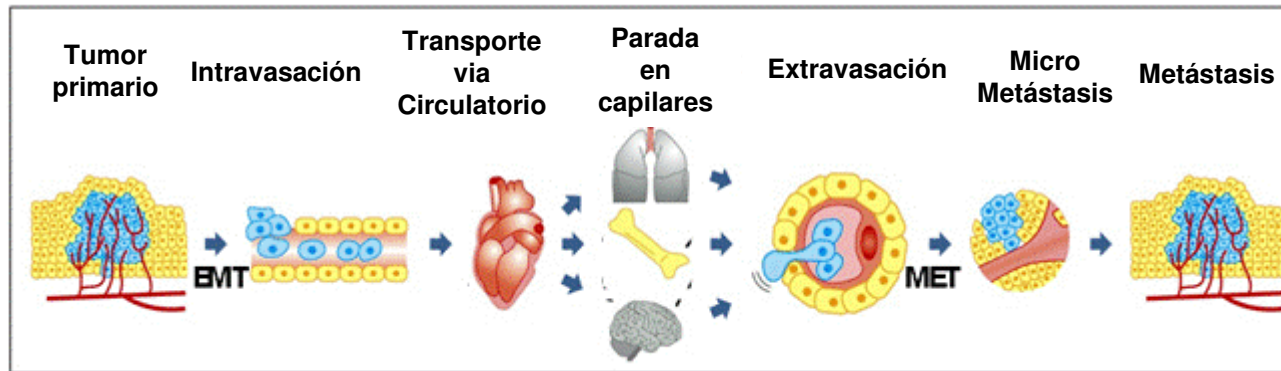
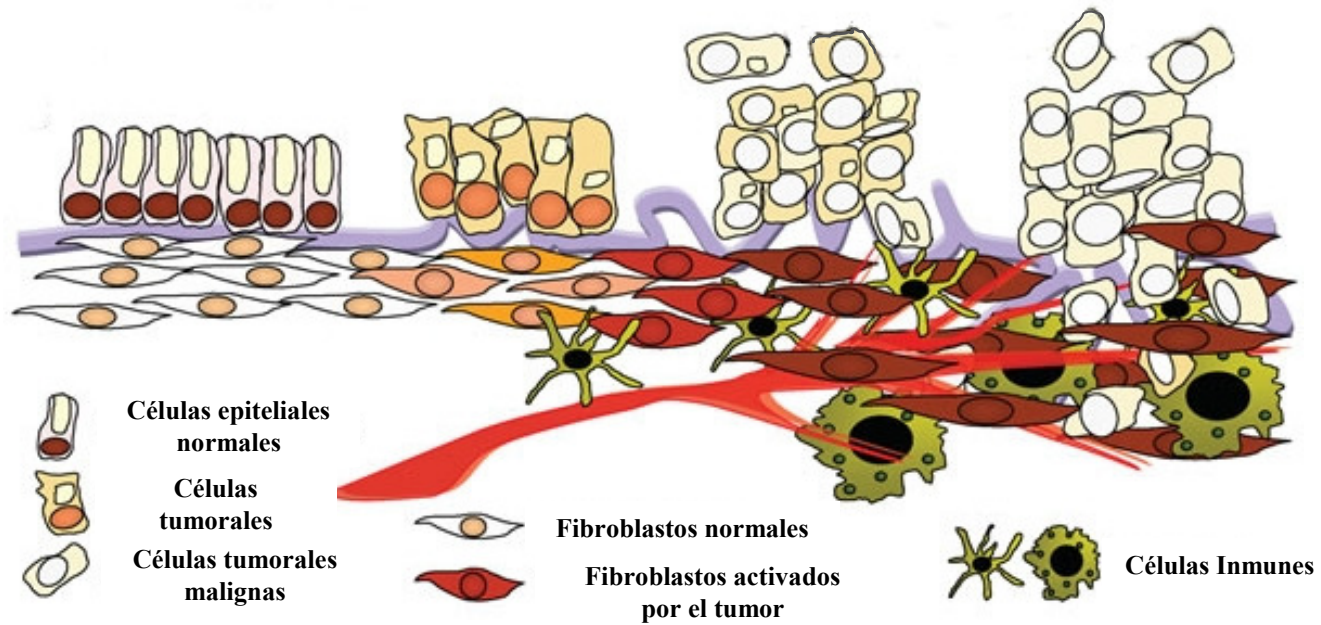
Evidencias de supresores tumorales

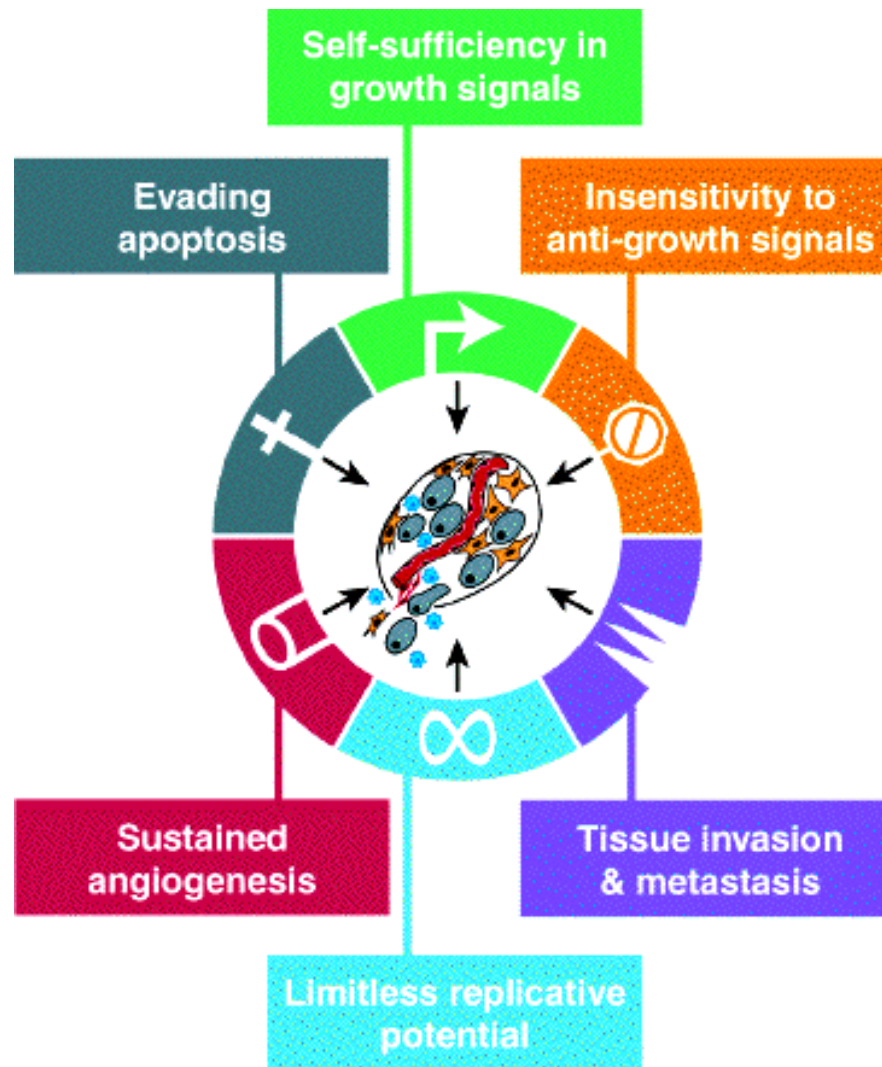
Historia: La fusión de células somáticas sugiere la existencia de genes que suprimen la tumorigénesis (Harris et al., 1969)

Ensayo de tumorigenicidad de híbridos celulares

	Cell lines	No. of cells	<u>Eficiencia (Tumores/inyección)</u> ratones nu/nu
tumor	D98/AH-2	8×10^5	6/6
	HBU	8×10^5	6/6
Normal	Fibroblastos	1×10^7	0/6
híbridos tumor-normal	ESH2	1×10^7	0/6
	ESH5	1×10^7	0/6

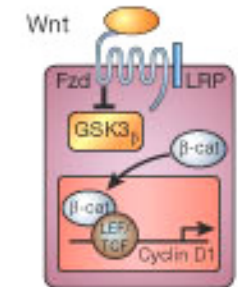

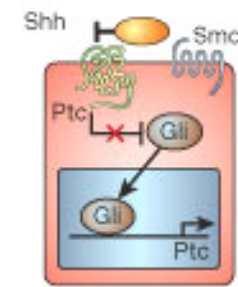
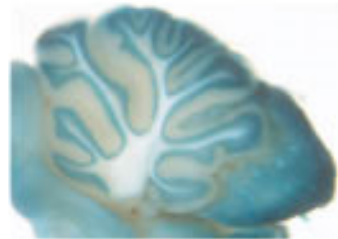
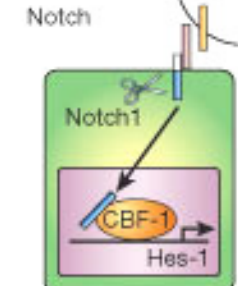
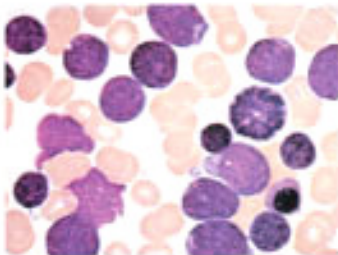
El cáncer es un proceso en múltiples etapas y se comporta como un órgano autónomo





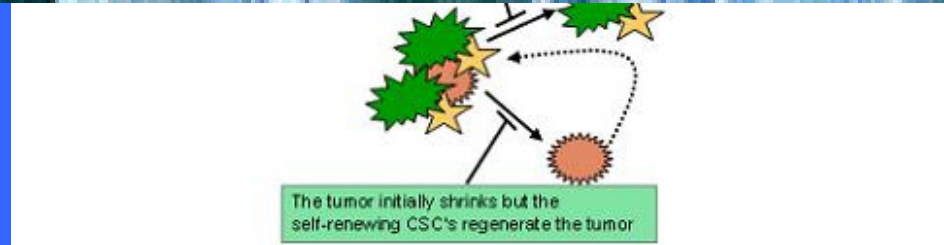
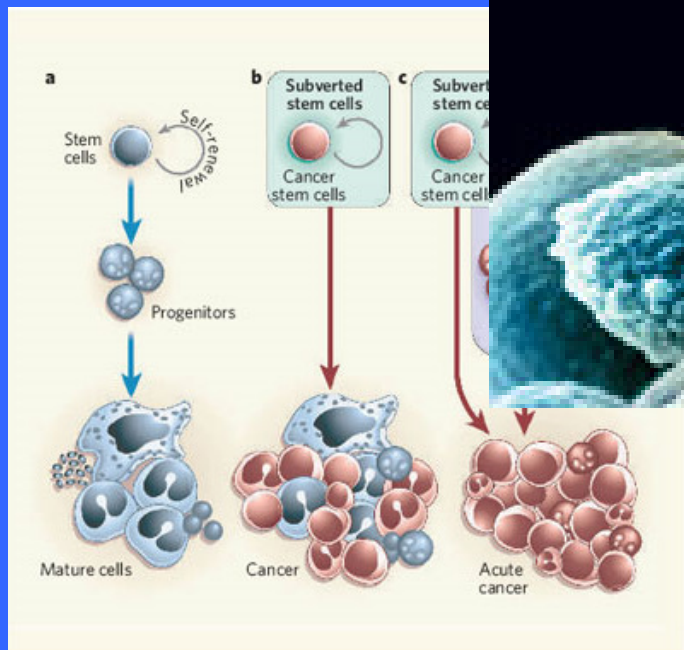
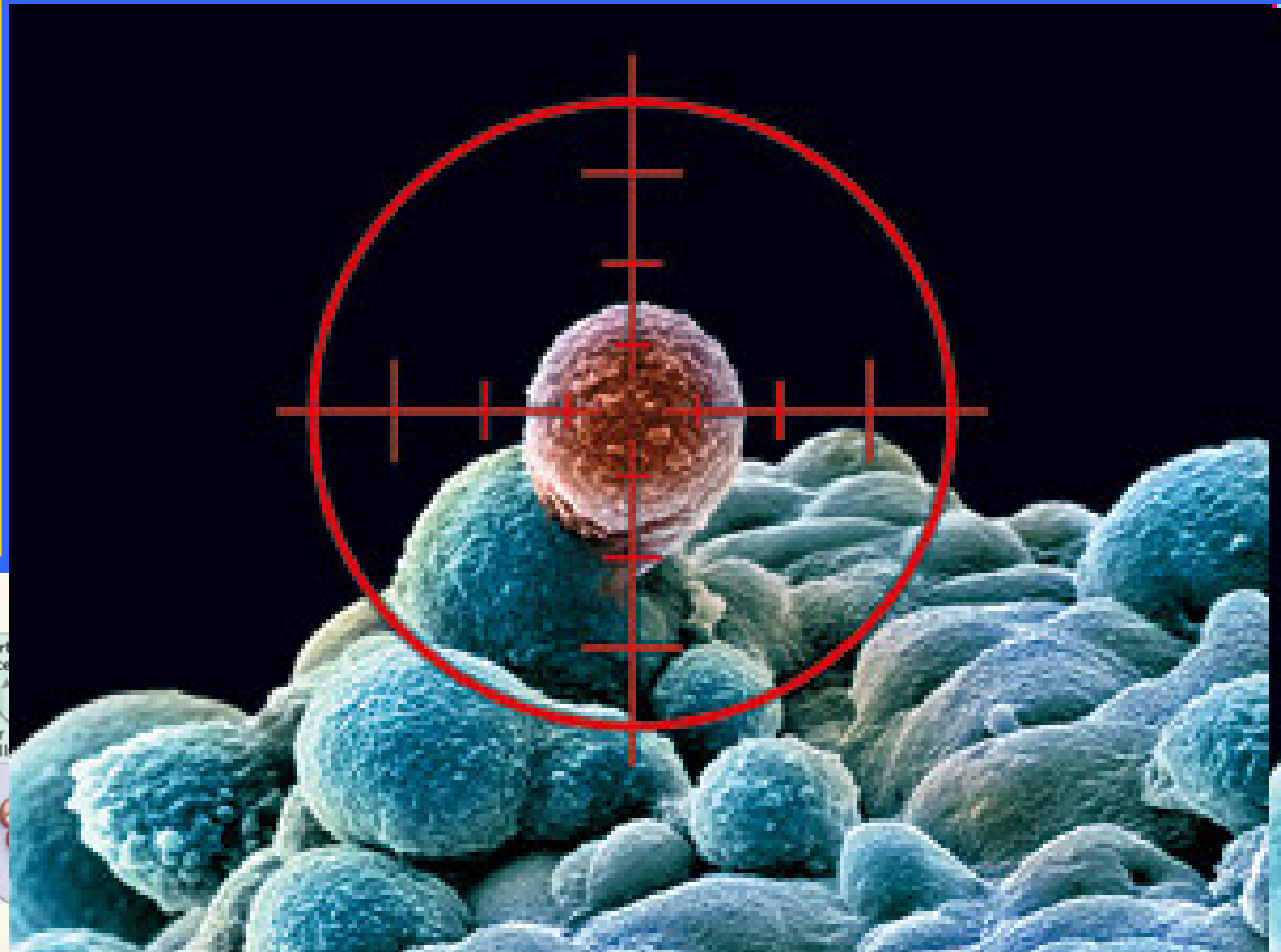
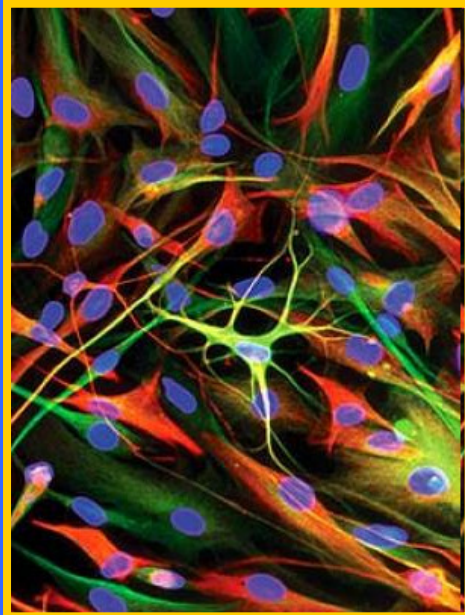
Hanahan and Weinberg, Cell 100: 57, 2000

Vías implicadas en Homeóstasis tisular están desregulados en cáncer

	Stem/progenitor cell self-renewal			Tumorigenesis	
	Haematopoietic	Epidermal	Gut	Colon carcinoma	
				Epidermal tumours	
	Haematopoietic	Neural	Germ line	Medulloblastoma	
				Basal cell carcinoma	
	Haematopoietic	Neural	Germ line	Leukaemia	
				Mammary tumours	

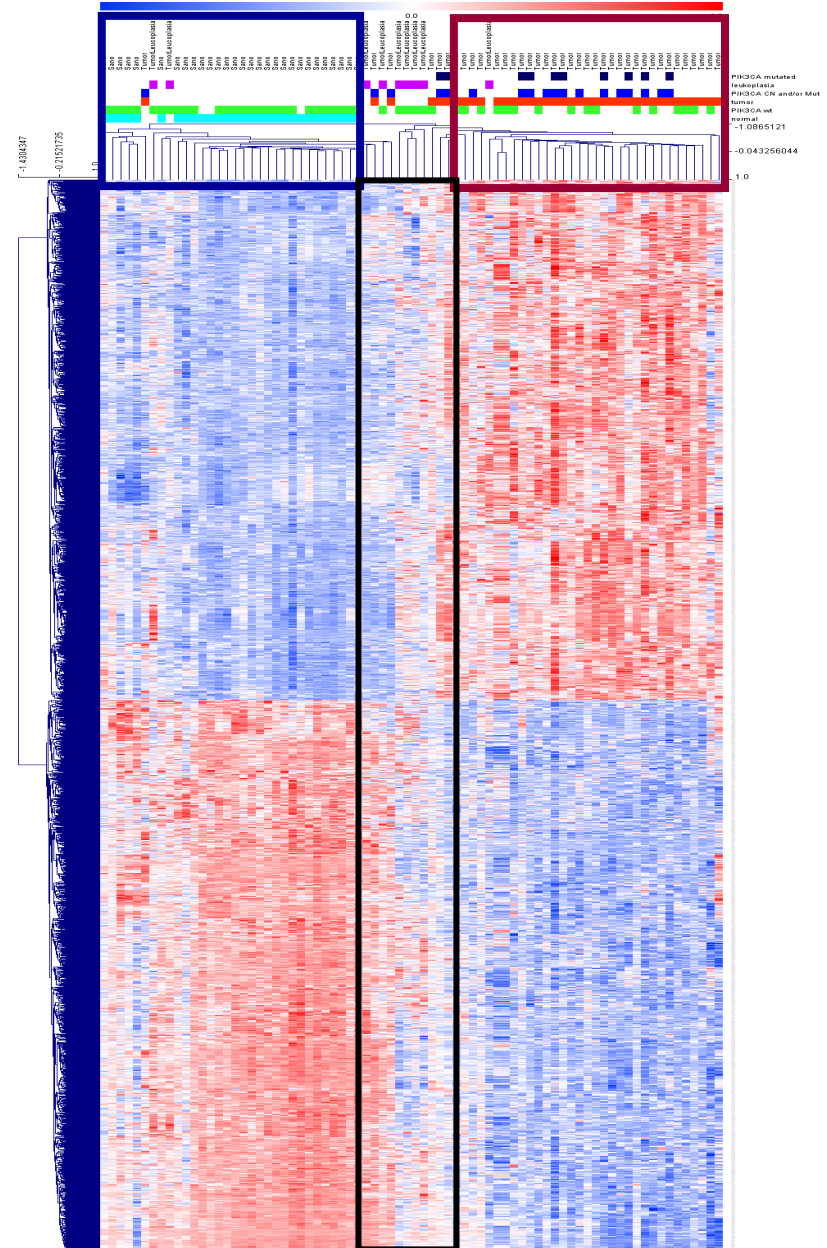
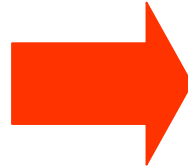
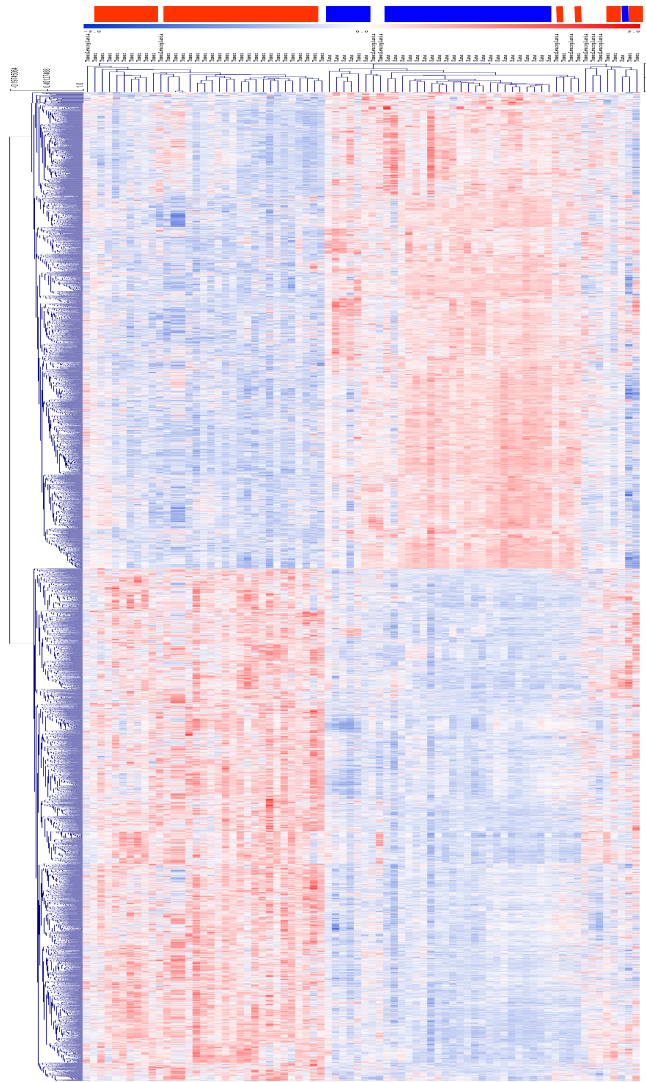
Las vías de Wnt, Shh, y Notch (y otras) contribuyen a la autorenovación de células madre y/o progenitores en múltiples tejidos. La desregulación de estas vías conduce a oncogenesis.

Cancer Stem Cells

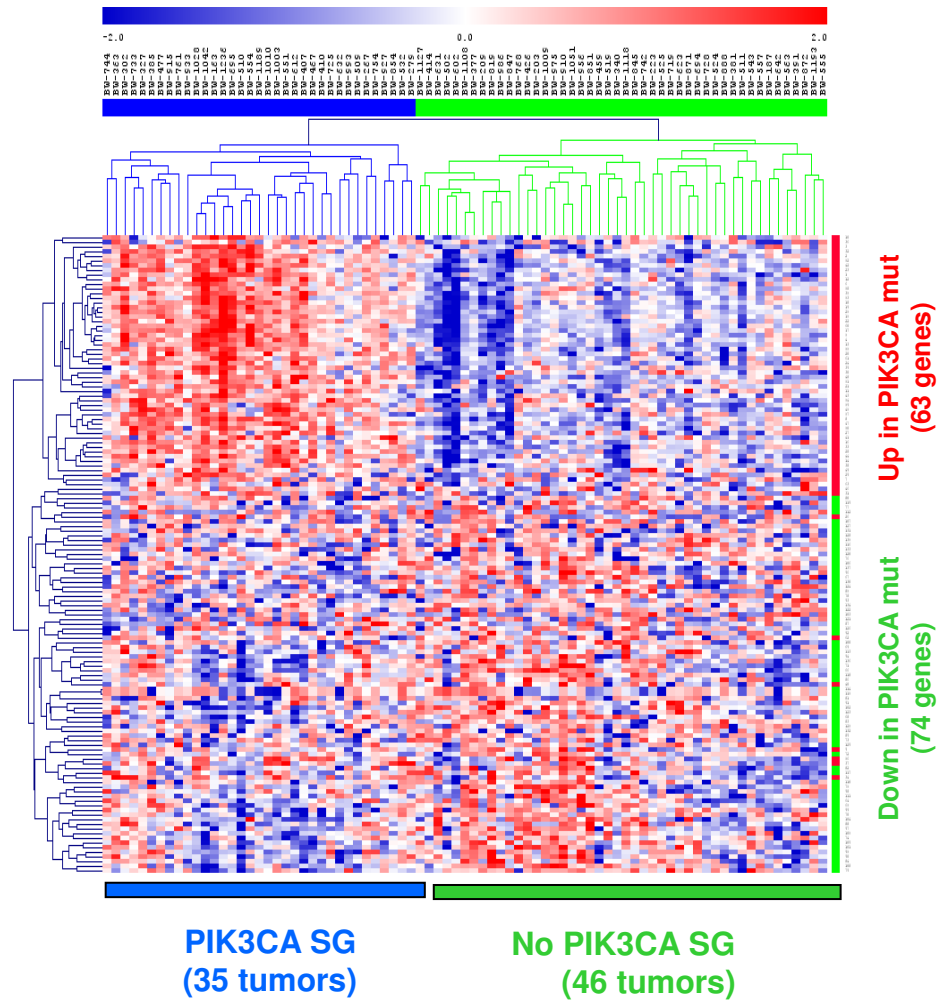


**Técnicas masivas para estudiar una enfermedad
(cáncer)**

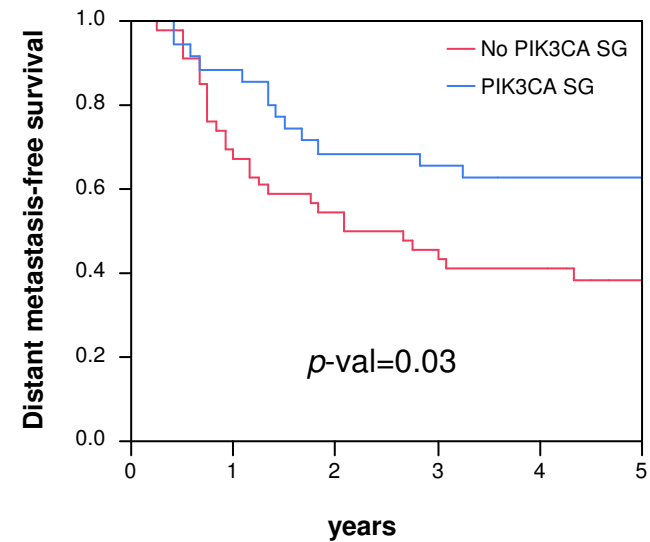
Expresión génica en tumores humanos: un retrato de multiples caras

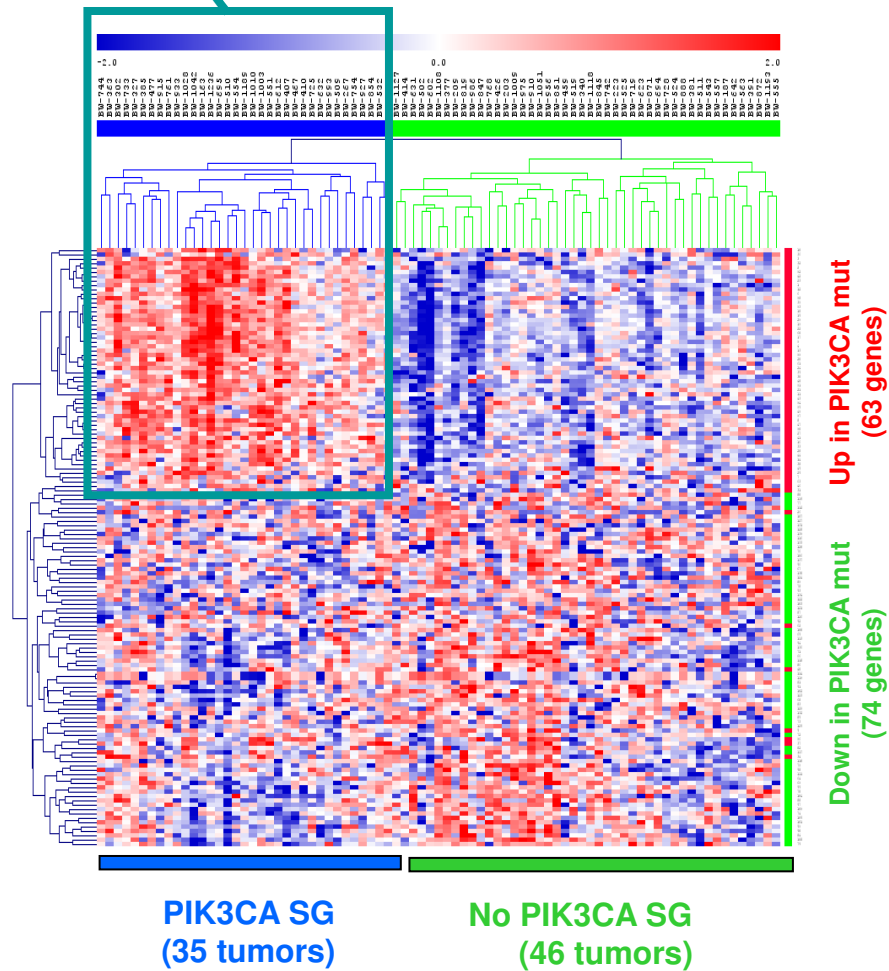


La expresión génica condiciona las diferentes características clínicas



Rickman DS, et al "Prediction of future metastasis and molecular characterization of head and neck squamous-cell carcinoma based on transcriptome and genome analysis by microarrays". *Oncogene*. 2008 27(51):6607-22.





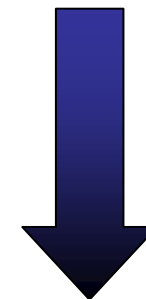
Pacientes con una alteración determinada



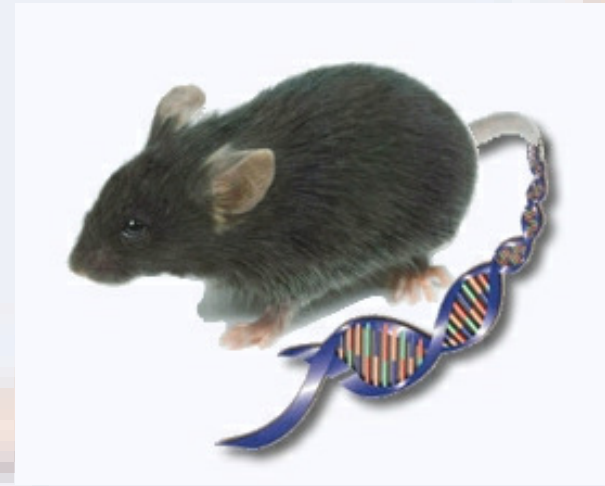
Tratamiento definido



Mejor respuesta terapéutica



**MEDICINA PERSONALIZADA
(A LA CARTA)**



Manipulación genética de ratones

¿Podemos reproducir una enfermedad genómica como el cáncer?

Manipulación genética de ratones: generación de ratones transgénicos



transgénico, ca. adj. Biol. Dicho de un organismo vivo: Que ha sido modificado mediante la adición de genes exógenos para lograr nuevas propiedades. (RAE)

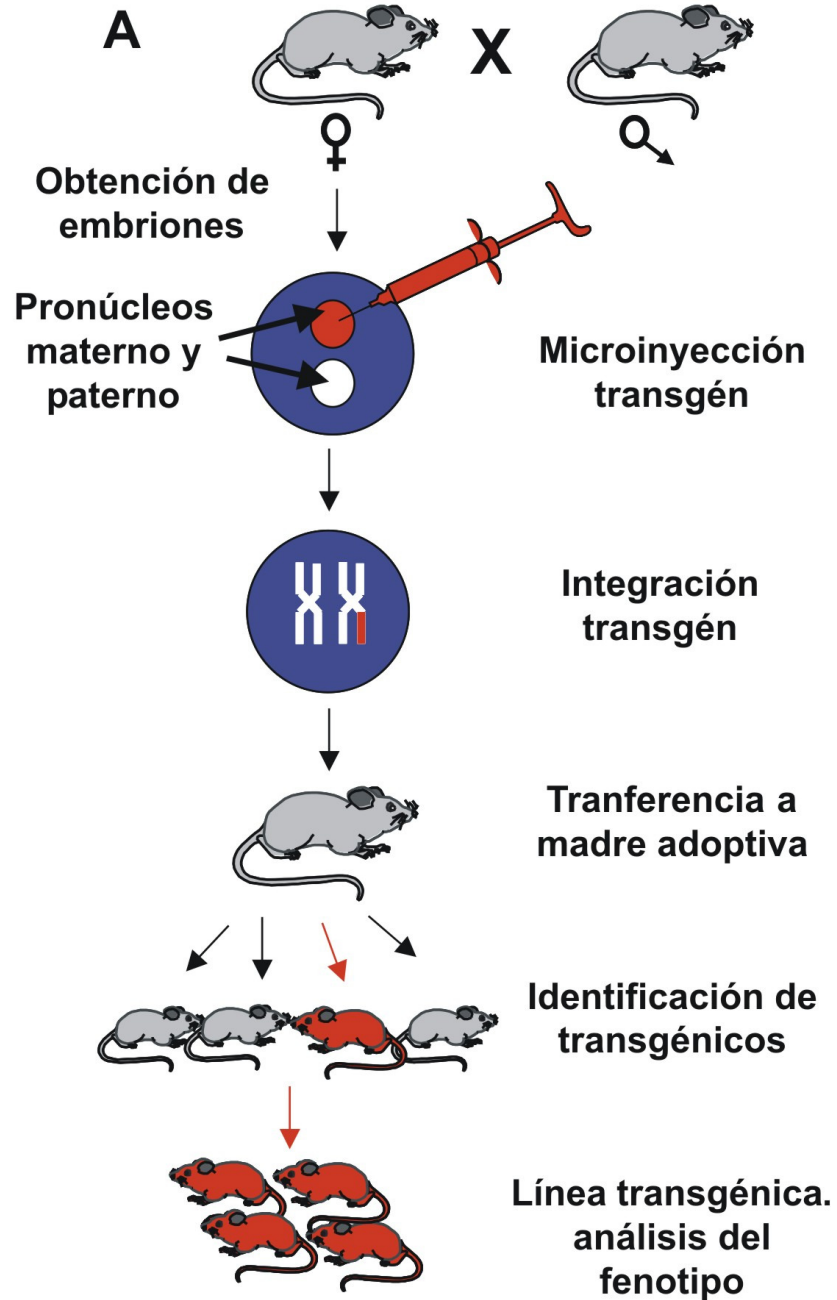
por **organismo modificados genéticamente (OMG)** se entiende cualquier organismo vivo que posea una combinación nueva de material genético que se haya obtenido mediante la aplicación de la biotecnología moderna. (FAO)

Métodos de generación de animales transgénicos:

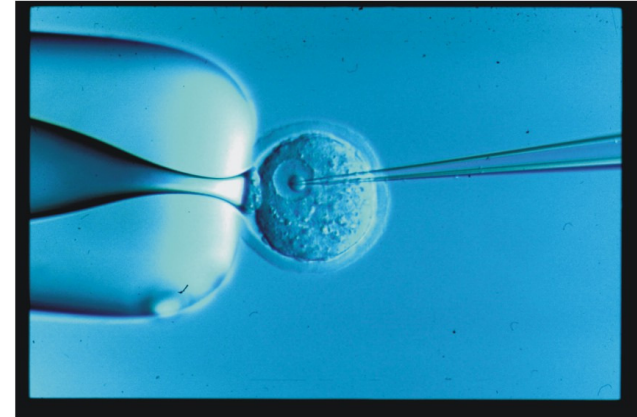
1. Microinyección (*transgénicos convencionales*)
2. Mutágenesis dirigida por transformación de células madre embrionarias (*Knock outs*)
 - a) sistemas de expresión **específica** de tejido
 - b) sistemas **inducibles**
3. Transferencia Nuclear (*clonación*)



1. Microinyección de ADN en el pronúcleo de un cigoto (la primera generación)



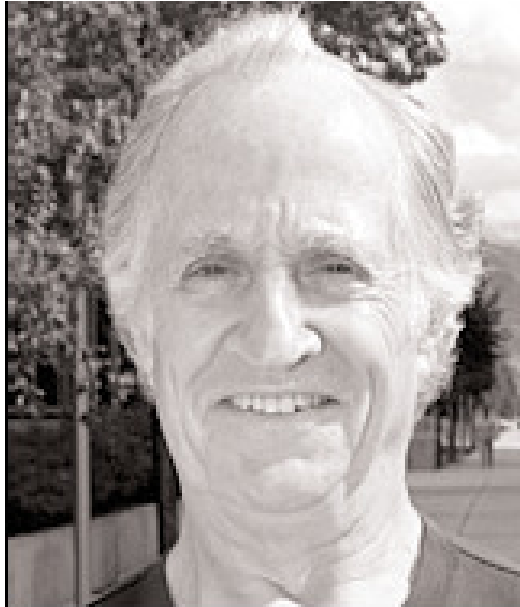
B



C

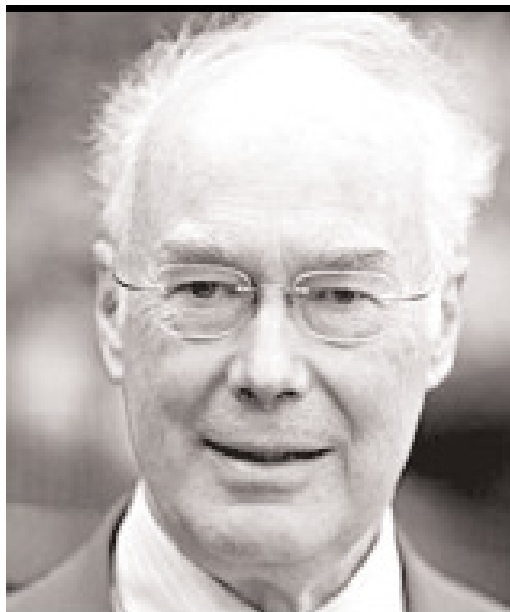


PREMIO NOBEL MEDICINA O FISIOLÓGÍA 2007



Mario R. Capecchi

Howard Hughes Medical Institute, USA



Sir Martin J. Evans

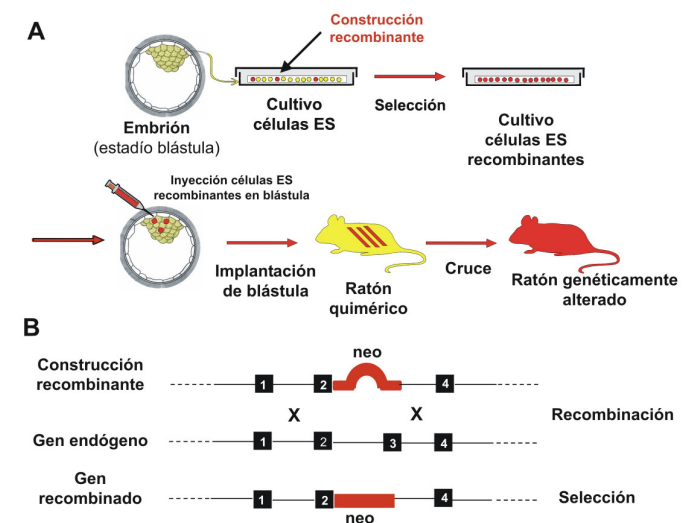
Univ Cardiff, UK



Oliver Smithies

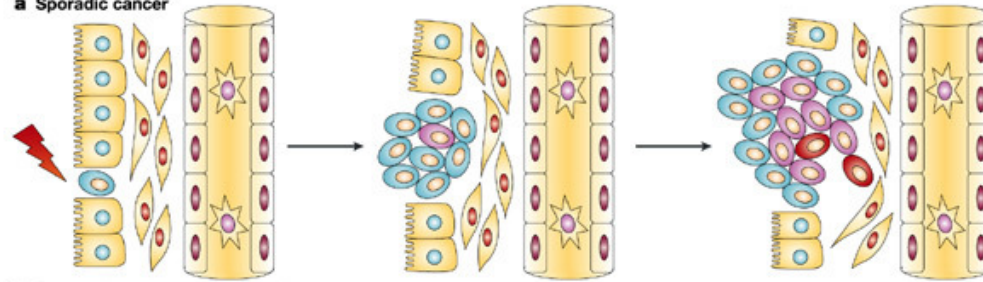
Univ Carolina Norte, USA

Por sus descubrimientos de los principios para la introducción de modificaciones de genes específicos en ratones mediante el uso de células madre embrionarias

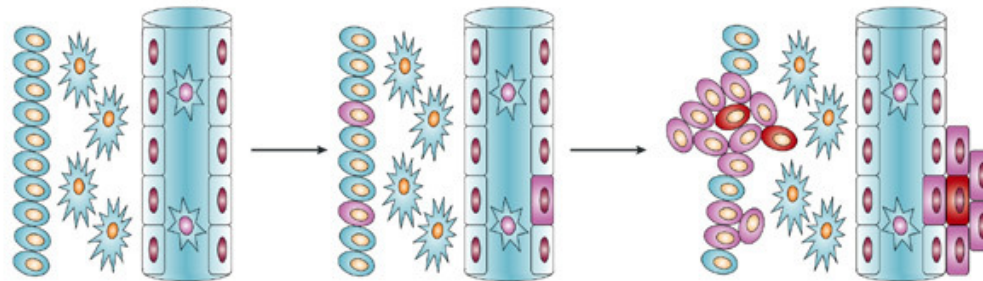


Modelos de ratón de tumores humanos

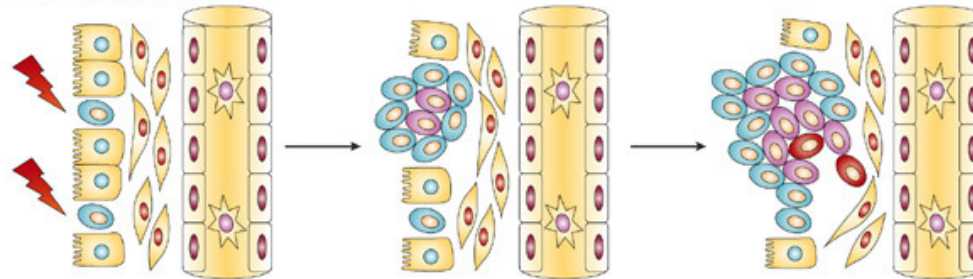
a Sporadic cancer



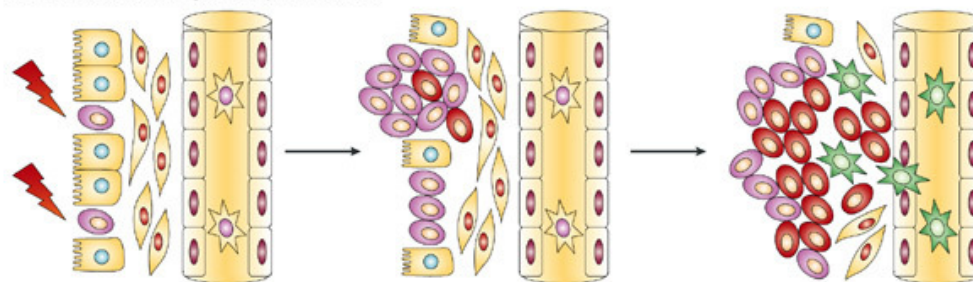
b Conventional transgenic/knockout



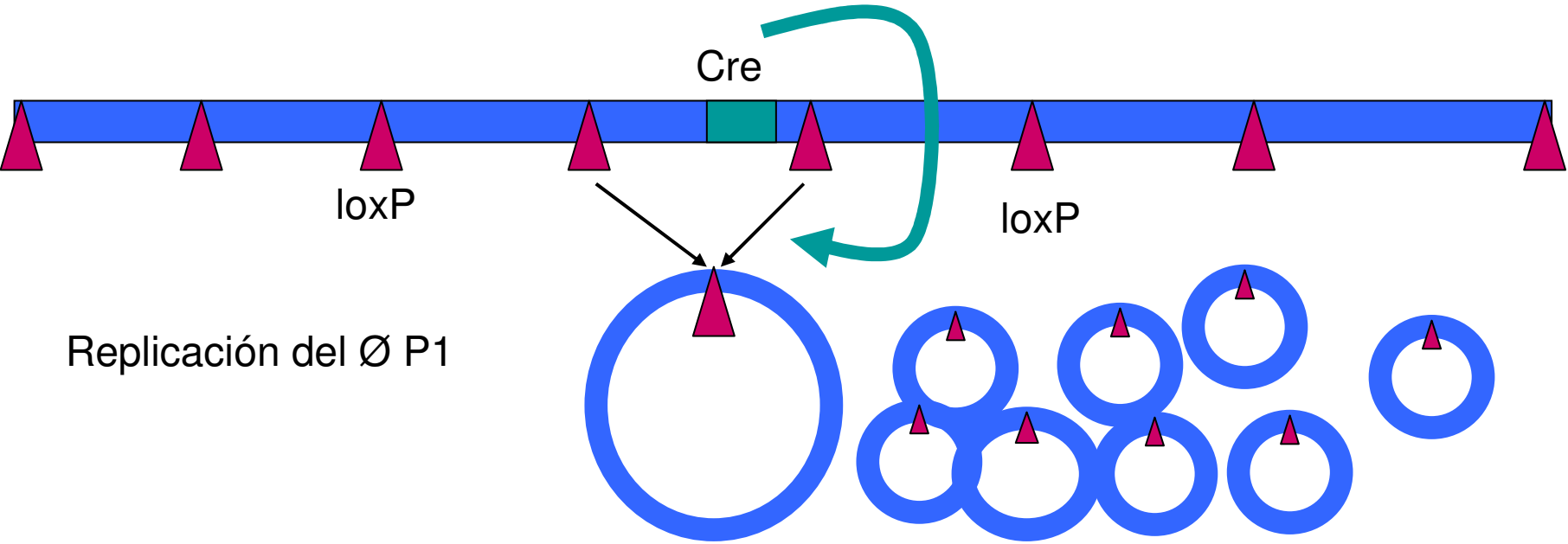
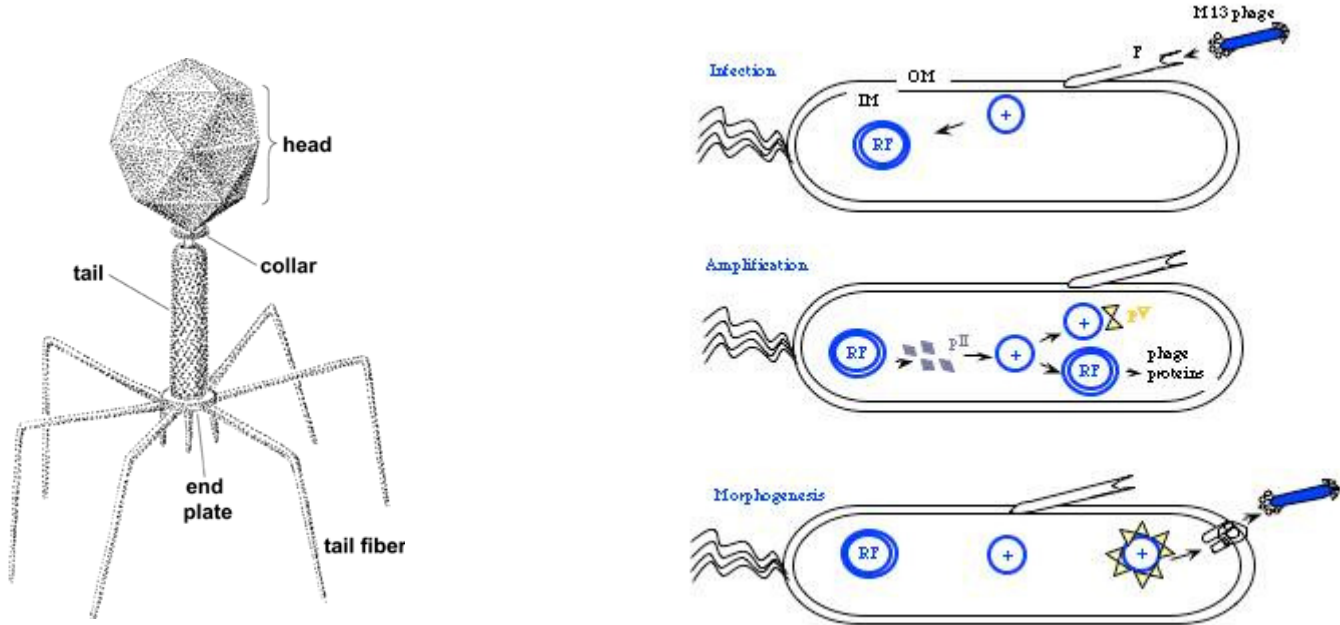
c Controlled switching



d Controlled switching of multiple mutations



Un virus bacteriano permite la modificación genética “a la carta”



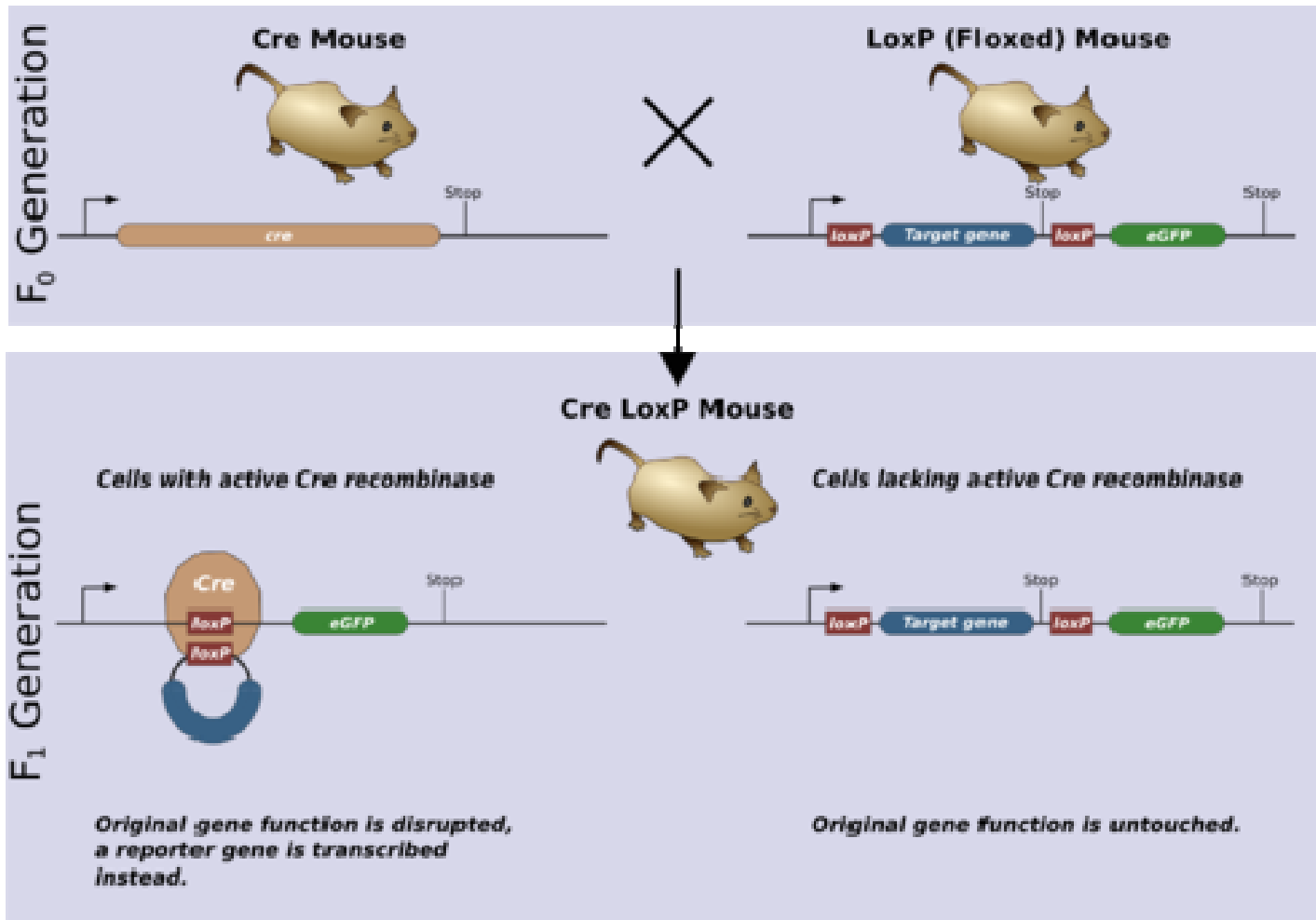
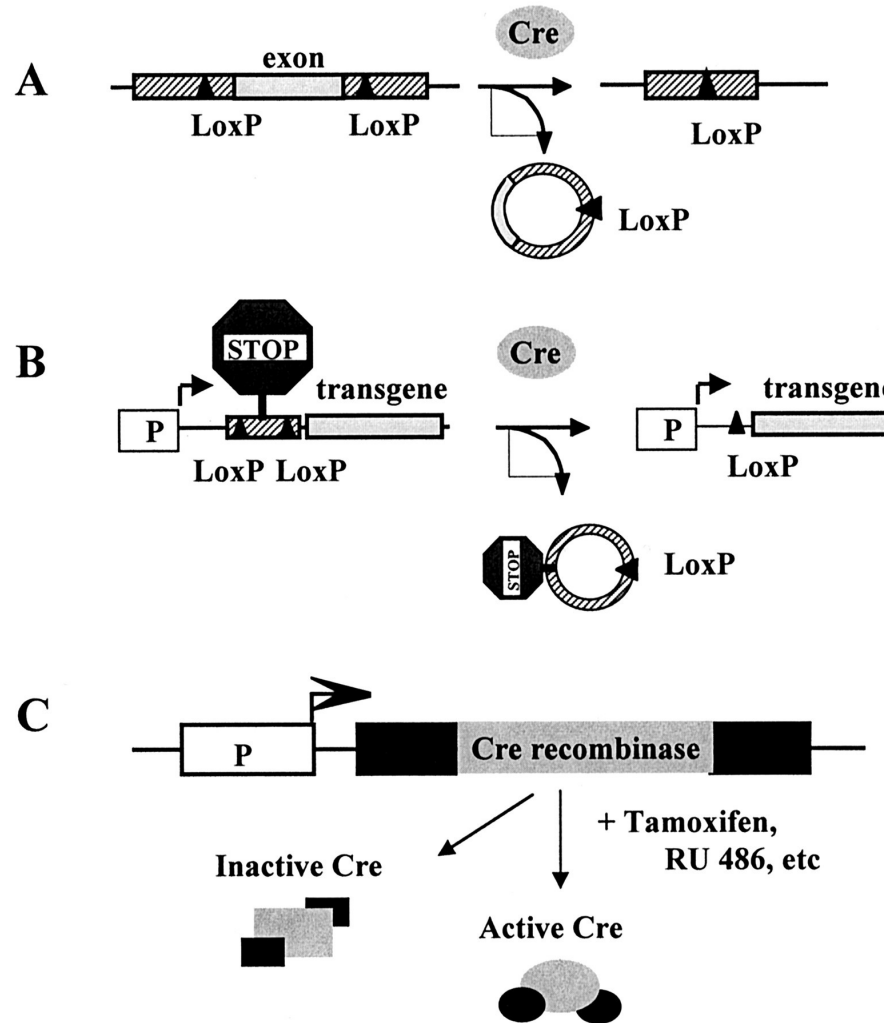


Diagram of the Cre/lox system and its use as an inducible expression system.



JAISSER F JASN 2000;11:S95-S100

Actualmente podemos reproducir
(con tiempo y con dinero)
diferentes mutaciones simultáneamente.

Podemos crear ratones "a la carta"

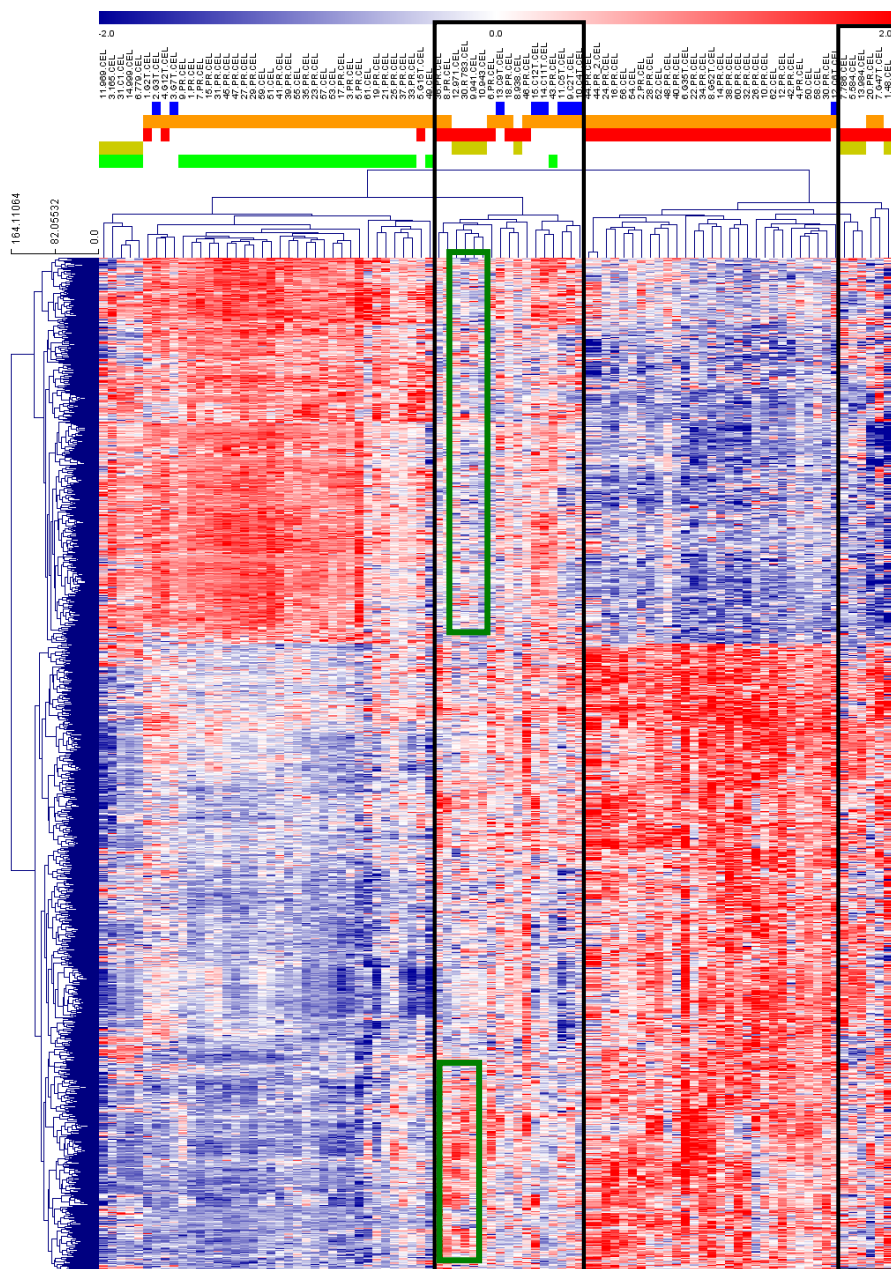
(en mi labo ya tenemos QKO ind)

Pero...¿para qué sirven?

**Los ratones son (bastante??)
diferentes de los humanos**

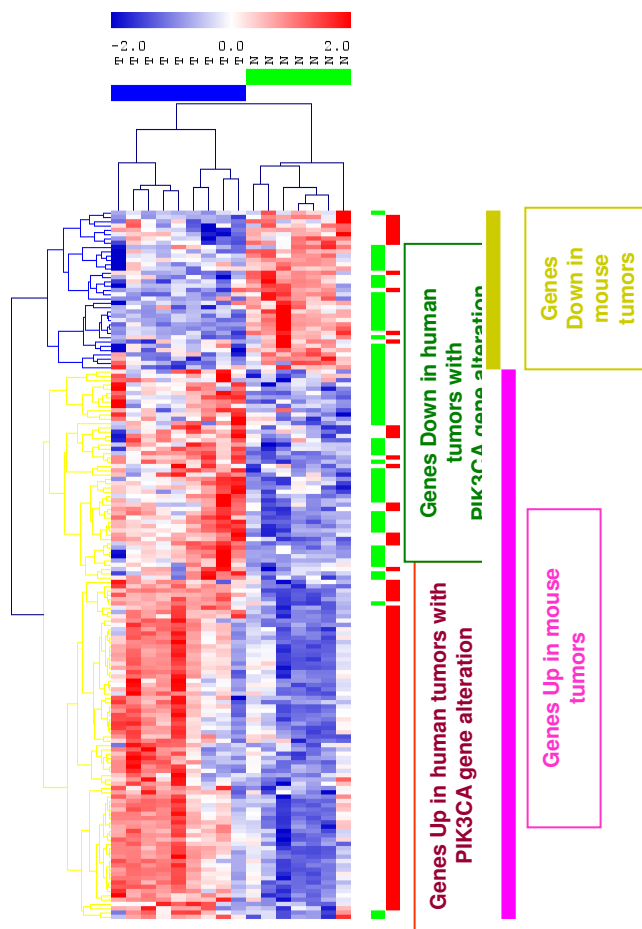


Unsupervised clustering of mouse-human samples identifies two human groups

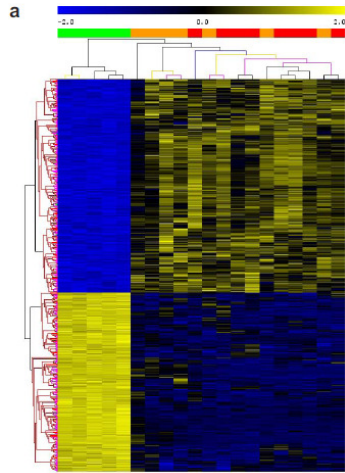


Human
Mouse

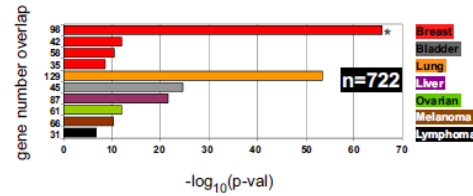
Leukoplusia
Tumor
Normal tissue



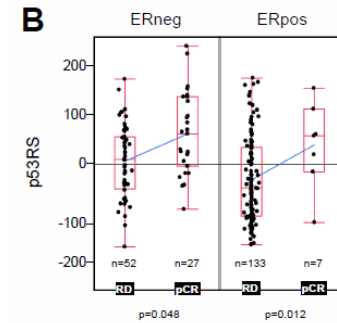
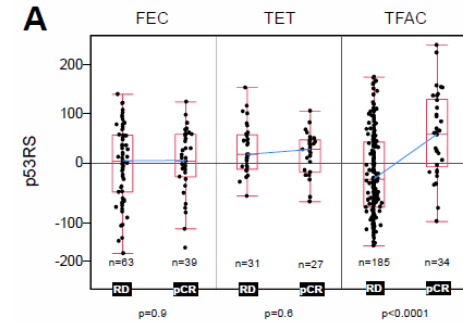
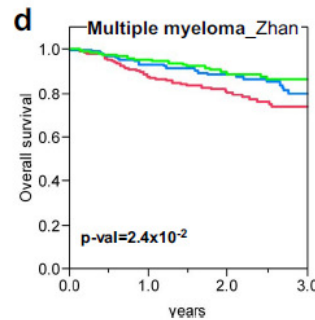
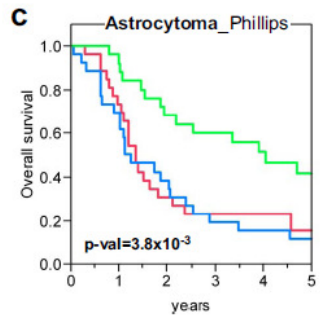
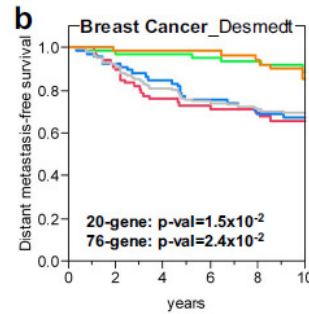
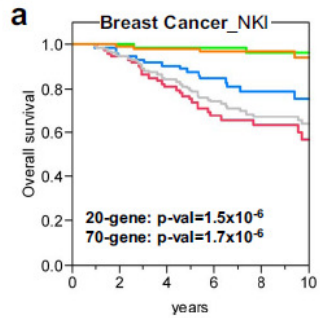
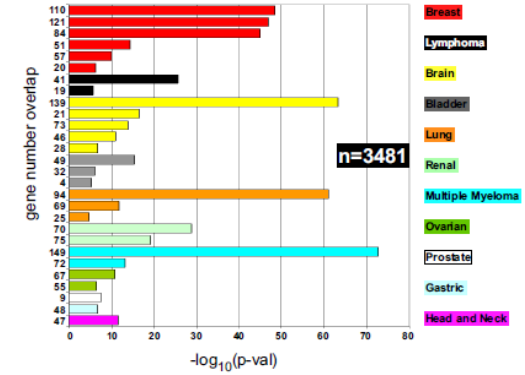
Los modelos transgénicos permiten identificar diferentes grupos en pacientes



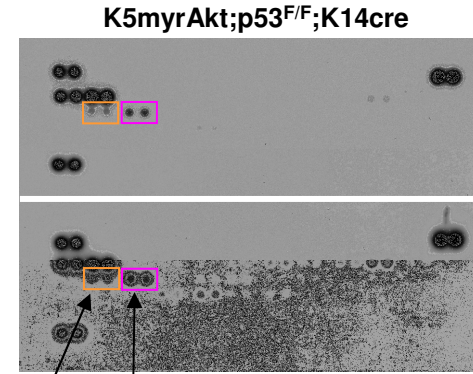
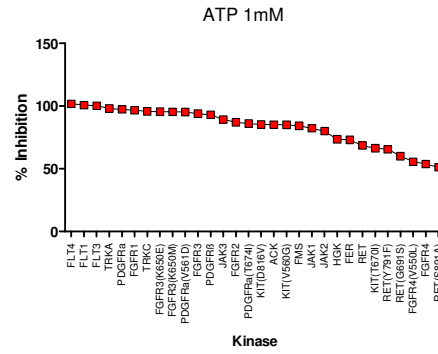
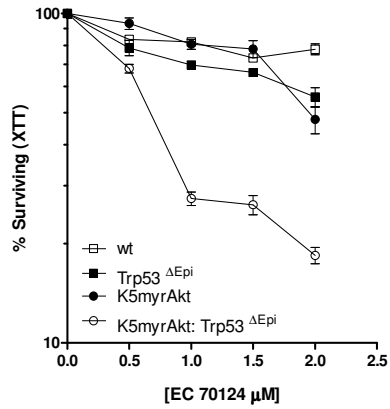
a Gene expression overlapping with human TP53-mutant tumors



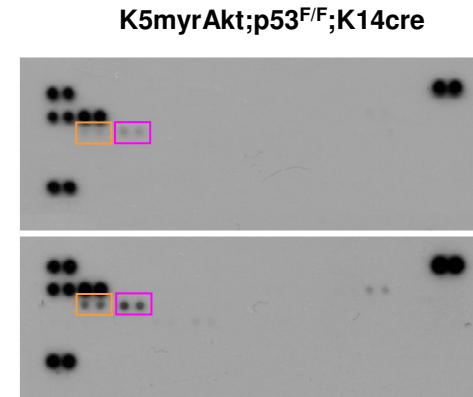
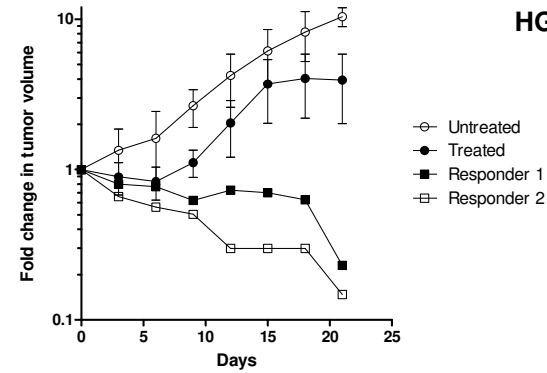
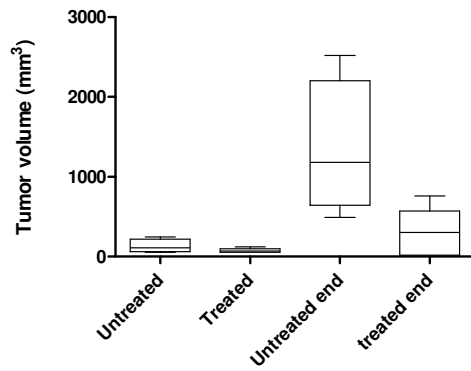
C Gene expression overlapping with malignant human tumors



Ejemplo de drogas antitumorales preclínicas



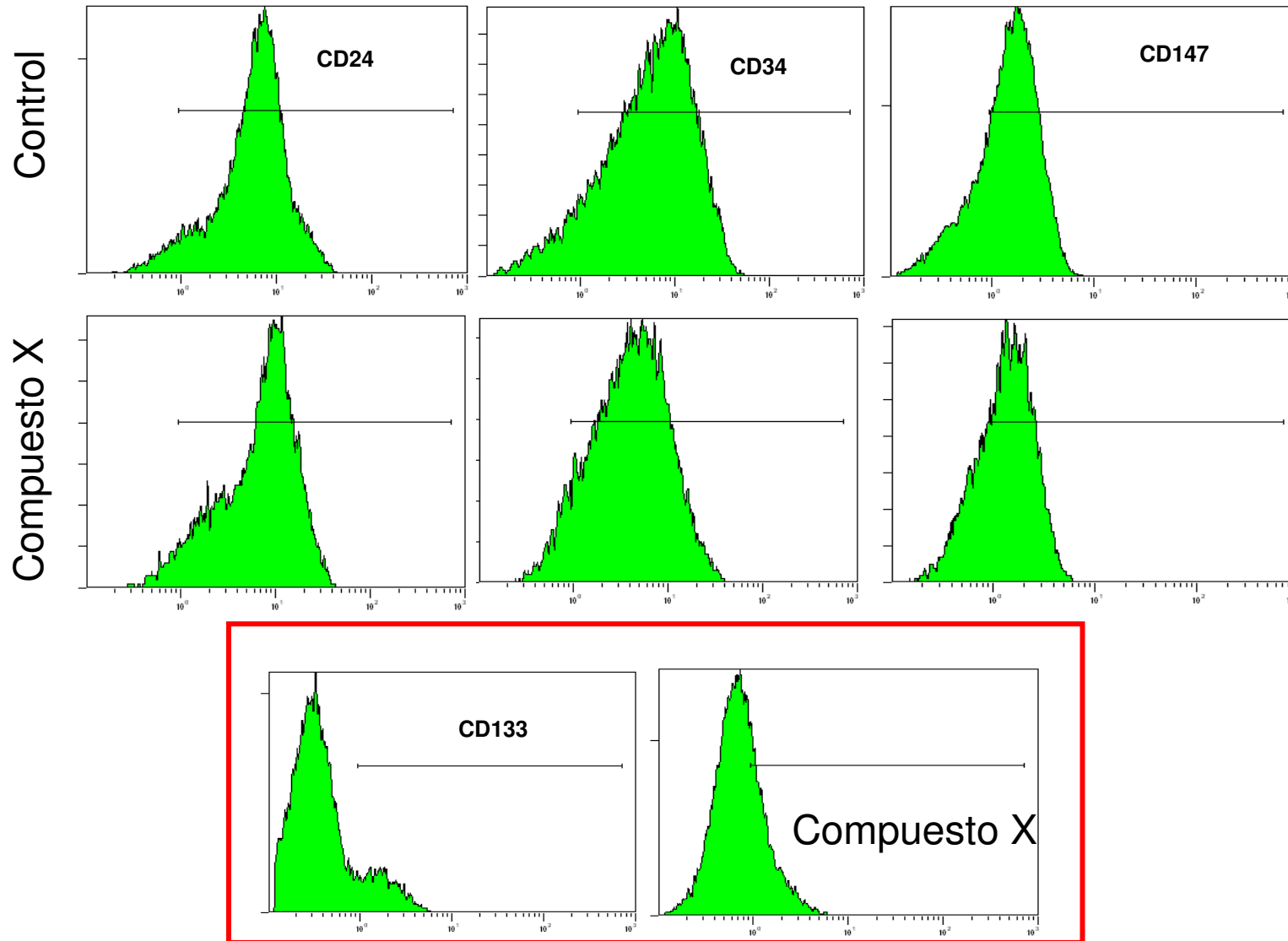
PDGFR α
wt
HGF R (MSP R) RON

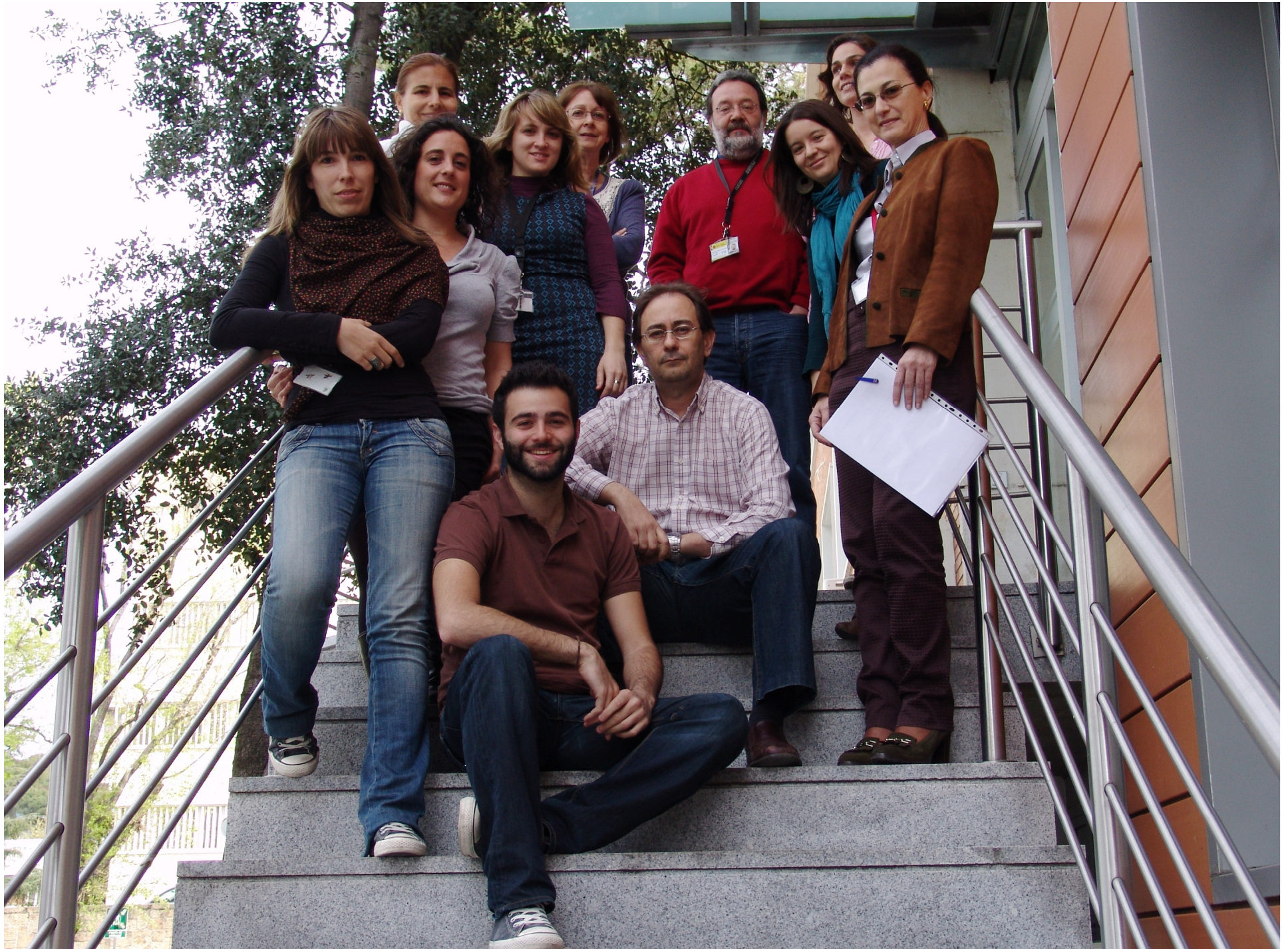


wt



Compuestos preclínicos contra las células madre tumorales





El cáncer no es la única pasión:
está la amistad,
la familia,
la cervecita,
y....



¡¡Muchas gracias y hasta la próxima!!

