



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Máster en Biología y Clínica del Cáncer



Centro de Investigación del Cáncer
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca – CSIC
Campus Miguel de Unamuno
37007, Salamanca
España

Tel. : 923 294720
Fax: 923 294743

www.cicancer.org/masterbio.php

ASIGNATURA: "Bases moleculares de la variabilidad tumoral: genes modificadores de la susceptibilidad y progresión del cáncer"		
Código: 303012		
Tipo ¹ : OPTATIVA Semestre: SEGUNDO	Créditos ECTS: 3	Horas de aprendizaje
		Teoría: 13. Prácticas: 4. Trabajo Personal y otras actividades: 58
Profesores que imparten la asignatura		
Profesor Responsable	Jesús Pérez Losada	
Centro	Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Universidad de Salamanca /CSIC	
Laboratorio	Laboratorio 7	
Dirección de Mail	jperezlosada@usal.es	
Teléfono:	+34 923294807	
URL Web	http://www.cicancer.org/masterpdfs/Optativas/2Semestre/GenesModifBasesMolVariabilidadEvolCancer.pdf	
Otros Profesores:		
Profesor	M ^a Purificación Galindo Villardón	
Centro	Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca.	
Laboratorio	Departamento de Estadística.	
Dirección de Mail	pgalindo@usal.es	
Teléfono:	+34 923291921	
Profesor	Manuel Adolfo Sánchez Martín	
Centro	Departamento de Medicina. Universidad de Salamanca.	
Laboratorio	Unidad de Transgénesis	
Dirección de Mail	adolsan@usal.es	
Teléfono:	+34 923294807	



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Máster en Biología y Clínica del Cáncer



Centro de Investigación del Cáncer
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca – CSIC
Campus Miguel de Unamuno
37007, Salamanca
España

Tel. : 923 294720
Fax: 923 294743

www.cicancer.org/masterbio.php

Profesor	Javier Cañueto Álvarez	
Centro	Hospital Universitario de Salamanca	
Laboratorio	Servicio de Dermatología	
Dirección de Mail	jcanueto@yahoo.es	
Teléfono:	(+34) 923294807	
Profesor	Adrián Blanco Gómez	
Centro	Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Universidad de Salamanca /CSIC	
Laboratorio	Laboratorio 7	
Dirección de Mail	adrianblanco@usal.es	
Teléfono:	(+34) 923294807	
Profesor	Isidro Sánchez-García	
Centro	Centro de Investigación del Cáncer (CIC). Universidad de Salamanca /CSIC	
Laboratorio	Laboratorio3 13	
Dirección de Mail	isq@usal.es	
Teléfono:	(+34) 923294813	
Profesor	Sonia Castillo Lluva	
Centro	Universidad Complutense de Madrid	
Laboratorio	Departamento de Bioquímica y Biología Molecular I, Facultad de Biología	
Dirección de Mail	sonica01@ucm.es	
Teléfono:	(+34) 913944620	
Profesor	Mª del Carmen Patino Alonso	
Centro	Facultad de Medicina. Universidad de Salamanca	
Laboratorio	Departamento de Estadística	
Dirección de Mail	carpatino@usal.es	
Teléfono:	(+34) 923291921	
Lugar de impartición: <i>Salón de Actos</i> del Centro de Investigación del Cáncer (CIC)	Fecha: Comienzo: 12 de marzo de 2018 Fin: 20 de abril de 2018	Horario: Días: Lunes a Viernes Horario: 17.00-19.00



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Máster en Biología y Clínica del Cáncer



Centro de Investigación del Cáncer
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca – CSIC
Campus Miguel de Unamuno
37007, Salamanca
España

Tel. : 923 294720
Fax: 923 294743

www.cicancer.org/masterbio.php

ACTIVIDAD	HORAS/CARÁCTER	COMPETENCIAS
Clase magistral	13 horas+20 horas de preparación de las clases teóricas	CE26- Ver objetivos de los contenidos (abajo).
Prácticas	4 horas	CE8-Ser capaz de diseñar y organizar un modelo de variabilidad genética y fenotípica con <i>backcross</i> en ratón para el análisis de la variabilidad evolutiva tumoral y multifenotípica entre individuos. Identificación de QTLs Interpretar estudios de mutación alelo-específica en el contexto de la variabilidad tumoral para el análisis de genes modificadores intrínsecos.
Exposición y discusión en seminarios	12 horas+12 horas de preparación	CE4-Interpretar trabajos donde se estudian determinantes genéticos y moleculares de la variabilidad tumoral
Tutorías (atención personalizada)	5 horas	CG2
Consulta y análisis de fuentes documentales	8 horas de preparación del trabajo final	
Evaluación	1 hora	
Total	75 horas	

Objetivos de los Contenidos:

-Entender el cáncer como una enfermedad sistémica y de génesis compleja, que se desarrolla en el contexto de un organismo complejo. Como rasgo complejo que es, entender que hay múltiples fenotipos intermedios o subfenotipos a diferentes niveles (molecular, celular, tisular y sistémico) que participan en su patogenia y fisiopatología.

-Comprender que existe una continua interacción molecular y fisiológica (o *crossstalk*) entre el tumor y el organismo en que éste se genera. El cáncer desestabiliza la fisiología del organismo (fisiopatología) produciendo la enfermedad; y, de forma simultánea, la evolución del tumor se ve muy influenciada y, a veces, determinada por la propia fisiología del organismo. Ello contribuye a generar variabilidad clínica y de la evolución de la enfermedad entre pacientes.

-Entender el concepto de interacción entre distintos compartimentos del organismo (a nivel fisiológico y molecular) y su papel en la variabilidad de la susceptibilidad y evolución tumoral.

-Entender la relación entre distintos estados fisiológicos (por ejemplo, edad, menopausia, etc.) y fisiopatológicos (por ejemplo, obesidad, estados proinflamatorios, etc.) y la diferente evolución tumoral.

-Comprender el concepto de biología de sistemas y las principales estrategias de bioestadística que permiten integrar variables de diferentes niveles moleculares, celulares, etc., y explicar un fenotipo complejo.

-Comprender el concepto de control poligénico (e interacción intergénica) de la evolución tumoral. Comprender el concepto de *Quantitative Trait Loci* (QTL, o *loci* de rasgo cuantitativo) y *expression-QTL* (eQTL) y su papel en la variable evolución del cáncer. Comprender el concepto de genes modificadores del cáncer y su papel en la susceptibilidad y evolución tumoral. Entender el papel de variantes genéticas de genes de efecto mayor y el concepto de genes de baja penetrancia y su papel en la evolución tumoral.



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Máster en Biología y Clínica del Cáncer



Centro de Investigación del Cáncer
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca – CSIC
Campus Miguel de Unamuno
37007, Salamanca
España

Tel. : 923 294720
Fax: 923 294743

www.cicancer.org/masterbio.php

-Conocer el papel de los modelos de ratón en los estudios de variabilidad en la evolución tumoral. Conceptos de fondo o *background* genético, *outbred*, *inbred*, ratones singénicos,

-Comprender el cáncer como un proceso evolutivo sometido a una presión de selección, y el papel de ésta en el diferente grado de progresión y evolución tumoral.

-Valor de los estudios de mutación alelo-específica (pérdidas de heterocigosidad y amplificaciones) para la identificación de genes modificadores intrínsecos implicados en la diferente evolución tumoral.

-Entender el papel de las células madre como origen del cáncer.

-Comprender el cáncer como una enfermedad del proceso de remodelamiento tisular. Genes modificadores que actúan a nivel del estroma y la angiogénesis.

-Conocer el efecto de la inflamación aguda y crónica en las diferencias de evolución tumoral entre individuos.

-Conocer el papel de los genes modificadores del sistema inmune y de su respuesta ante agentes infecciosos con capacidad oncogénica en la evolución tumoral.

-Conocer el papel que pueden tener genes modificadores en el grado de envejecimiento que afectan a la susceptibilidad y evolución tumoral.

-Conocer el papel de los genes modificadores en el control de la latencia e hibernación tumoral y en otros patofenotipos de la progresión tumoral.

-Conocer el papel de los genes modificadores en la respuesta al tratamiento antitumoral.

Metodología:

-El alumno deberá asistir a las sesiones teóricas evaluables del curso (13 horas) habiendo leído y comprendido previamente la bibliografía recomendada.

-El alumno deberá asistir a los seminarios (12 horas) en los que cada alumno expondrá un trabajo de investigación publicado o una línea de investigación, se establecerá un diálogo crítico evaluable.

-Asistencia a las prácticas evaluables (4 horas organizadas en 2 días) que consistirán en la evaluación de un *backcross*, e identificación de QTL y que tendrán lugar en el laboratorio 7 del Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer, Instituto Mixto Universidad de Salamanca/CSIC y en el aula de informática pertinente.

Evaluación

-Presentación de un trabajo escrito (20 páginas máximo) y una presentación en PowerPoint (20 diapositivas máximo) (40% de la nota final).

-Evaluación de la presentación y discusión en los seminarios (30% de la nota final).

-Evaluación de la participación en las sesiones teóricas, prácticas y seminarios (30% de la nota final).

Programa de la Asignatura:

Clases teóricas:

•**Tema 1.** El cáncer como enfermedad de rasgo complejo I: El cáncer como enfermedad sistémica en el contexto de la fisiología y patología del organismo. Biología de sistemas y cáncer. Interacción entre ambiente y fondo genético. Influencia poligénica de la susceptibilidad y evolución tumoral. *Quantitative Trait Loci* (QTL). Genes modificadores: formas alélicas de genes de efecto mayor y de baja penetrancia. Genes modificadores intrínsecos o autónomo-celulares y extrínsecos o no autónomo-celulares. Duración: 2 horas.

Tema 2. El cáncer como enfermedad de rasgo complejo II. El cáncer como consecuencia de la interacción entre el genoma y el ambiente: Estrategias para la identificación de genes modificadores de la evolución tumoral. El cáncer como proceso evolutivo y adaptativo sometido a presión de selección: Genes modificadores intrínsecos de la evolución tumoral. Mutaciones alelo-específicas. Genes modificadores intrínsecos según el compartimento funcional intracelular. Duración: 1 hora.



CENTRO DE INVESTIGACIÓN
DEL CÁNCER

Máster en Biología y Clínica del Cáncer



Centro de Investigación del Cáncer
Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer
Universidad de Salamanca – CSIC
Campus Miguel de Unamuno
37007, Salamanca
España

Tel. : 923 294720
Fax: 923 294743

www.cicancer.org/masterbio.php

Tema 3. Modelos de ratón para la generación de modelos de alta variabilidad genética controlada en ratón. Fondo o background genético. Conceptos de *intercross* y *backcross*. Estudios en ratones singénicos. Estandarización genética. *Collaborative cross*. Duración: 2 horas.

Tema 4. Principales estrategias de bioestadística para integrar variables de diferentes niveles y explicar rasgos complejos. Duración: 2 horas.

Tema 5. Implicación de compartimentos extrínsecos a la célula tumoral en el crecimiento y diseminación del tumor. Duración: 1 hora.

Tema 6. La célula *stem* y el origen y variabilidad tumoral. Papel de la reprogramación en el origen del cáncer. Duración: 1 hora.

Tema 7. Estrategia para la identificación de determinantes genéticos y moleculares de la evolución tumoral a distintos niveles, moleculares, celulares, tisulares y sistémicos. Identificación de parte de la heredabilidad perdida. Duración: 1 hora.

Tema 8. Estrategias para identificar determinantes genéticos y moleculares intrínsecos y extrínsecos de respuesta a la quimioterapia. Duración: 1 hora.

Tema 9. Influencia de estados fisiológicos en la susceptibilidad y evolución tumoral: Identificación de determinantes genéticos y moleculares de cáncer y envejecimiento. Duración: 1 hora.

Tema 10. Integración de diferentes niveles semiológicos, histopatológicos y moleculares para definir el pronóstico del cáncer de piel escamoso en pacientes. Duración: 1 hora.

Prácticas:

Práctica-1: Diseño y organización de un *backcross*. Evaluación de la distribución de genotipos y tumoral en un *backcross* de cáncer de mama.

Práctica-2: Análisis de la distribución de multifenotipos en un *backcross* genotipado mediante plataforma de *Illumina*. Identificación de QTLs.

Seminarios:

Los artículos a debate se elegirán entre los trabajos clásicos del campo, que mejor ilustren los conceptos del curso, y los más relevantes del área en los dos últimos años.