

## -PROGRAMA /ASIGNATURAS OPTATIVAS

### “Genes Modificadores y Bases Moleculares de la Variabilidad Evolutiva del Cáncer”

#### • Datos

##### • Denominación:

Genes modificadores y bases moleculares de la variabilidad evolutiva del cáncer.

##### • Carácter:

Optativa

##### • Centro:

Instituto Universitario de Biología Molecular y Celular del Cáncer (USAL-CSIC)

##### • Número de créditos ECTS:

3 ECTS

##### • Numero de horas de trabajo del alumno:

75 horas

##### • Unidad Temporal

Semestral. Segundo semestre del Calendario.

##### • Requisitos previos:

Los contemplados en el sistema de acceso y admisión de estudiantes (Apartado 4).

Que estén cursando o hayan cursado las asignaturas obligatorias del Máster.

##### • Profesor responsable:

Jesús Pérez Losada.

##### • Profesores que la imparten:

Jesús Pérez Losada.

Andrés Castellanos Martín

Manuel Adolfo Sánchez Martín

Lourdes Hontecillas Prieto

M<sup>a</sup> del Mar Sáez Freire

##### • Idioma(s) en que se imparte:

Clases teóricas en español. Material de estudio: en inglés.

##### • Página web de la asignatura:

<http://www.cicancer.org/Máster/genesmodificadoresybasesmolecularesdelavariabilidadevolutive/cancercancer.php>

ACTIVIDAD	HORAS/CARACTER	COMPETENCIAS
Clase magistral.	10 hs+20 horas de preparación de las clases teóricas	<b>CG1-</b> Los estudiantes sabrán aplicar los conocimientos adquiridos y su capacidad de resolución de problemas en entornos nuevos o poco conocidos dentro de contextos más amplios (o multidisciplinares) relacionados con el área de estudio de la Biología Molecular y Celular del Cáncer.
Prácticas	10 hs	<b>CE4-</b> Los estudiantes reconocerán a nivel general los genes y proteínas implicados en todos los procesos tumorales y sus mecanismos básicos de funcionamiento. <b>CE8-</b> Los estudiantes sabrán cómo acceder a información y datos sobre áreas de investigación biológica especializadas y afectas a la Biología Molecular y Celular del Cáncer. <b>CG3-</b> Los estudiantes sabrán comunicar sus conclusiones –y los conocimientos y razones últimas

ACTIVIDAD	HORAS/CARACTER	COMPETENCIAS
		que las sustentan- a públicos especializados y no especializados de un modo claro y sin ambigüedades.
Exposición y discusión en seminarios	12 hs+12 hs de preparación	<b>CE4-</b> Los estudiantes reconocerán a nivel general los genes y proteínas implicados en todos los procesos tumorales y sus mecanismos básicos de funcionamiento
Tutorías (atención personalizada)	5 hs	<b>CG2-</b> Los estudiantes serán capaces de integrar conocimientos y enfrentarse a la complejidad de formular juicios a partir de una información que, siendo incompleta o limitada, incluya reflexiones sobre las responsabilidades sociales y éticas vinculadas a la aplicación de los conocimientos adquiridos.
Consulta y análisis de fuentes documentales	5 horas de preparación del examen final	<b>CG4.</b> Los estudiantes poseerán las habilidades de aprendizaje que les permitan continuar su formación teórico-práctica de un modo que habrá de ser en gran medida autodirigido o autónomo.
Evaluación	1 hs	
Total	75 hs	

#### • Objetivos de la asignatura

##### Objetivos de contenidos:

Entender el cáncer como una enfermedad sistémica, que se desarrolla en el contexto de un organismo complejo.

Comprender que existe una continua interacción molecular y fisiológica (o *crosstalk*) 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 individuos.

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

Entender la relación entre distintos estados fisiológicos (por ejemplo, edad, menopausia, etc) y patológicos (por ejemplo, obesidad, enfermedades autoinmunes, etc) y la diferente evolución tumoral.

Comprender el concepto de Biología de Sistemas.

Comprender el concepto de control poligénico (e interacción intergénica) de la evolución tumoral. Comprender el concepto de *Quantitative Trait Loci (QTL)* y *expression-QTL (eQTL)* y su papel en la evolución del cáncer.

Comprender el concepto de genes modificadores del cáncer y su papel en la 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.

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*, *congénicos* y *consomícos*.

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 heterozigosidad y amplificaciones) para la identificación de genes modificadores intrínsecos implicados en la diferente evolución tumoral.

Conocer cómo los distintos compartimentos funcionales de la célula pueden verse afectados por los genes modificadores intrínsecos.

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 de los genes modificadores en diferencias metabólicas, endocrinas, dieta, edad y de los ritmos circadianos que afectan a la evolución tumoral.

Conocer la acción de los genes modificadores de la metástasis y su implicación en la progresión tumoral

Conocer el papel de los genes modificadores en el control de la latencia o hibernación tumoral ("tumor dormancy") y su implicación en la progresión tumoral.

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

Tener un conocimiento general de la variabilidad interindividual y de los genes modificadores implicados en los principales tumores humanos de origen epitelial.

Tener un conocimiento global de la variabilidad entre individuos, y de los genes modificadores implicados en los principales tumores humanos de origen mesenquimal, del sistema nervioso y neuroendocrinos.

#### • Metodología

El alumno deberá asistir a las sesiones teóricas evaluables del curso (10 horas) habiendo leído y comprendido previamente la bibliografía recomendada; se centrarán fundamentalmente en la discusión de las dudas y comentarios de los alumnos.

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 (10 horas organizadas en 3 días) que consistirán en la evaluación de un backcross, y que tendrán lugar en el laboratorio-7 del Instituto de Biología Molecular y Celular del Cáncer Instituto Mixto Universidad de Salamanca/CSIC.

#### • Evaluación

Examen final: tipo respuesta escrita corta y/o test (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 (25% de la nota final).

Realización de la evaluación del curso por escrito (5% de la nota final).ç

## • Programa de asignaturas

### Clases teóricas:

- El cáncer como enfermedad sistémica en el contexto de la fisiología y patología del organismo: Biología de sistemas y cáncer. Control poligénico de la progresión 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.
- El cáncer como consecuencia de la interacción entre el genoma y el ambiente: Estrategias para la identificación de genes modificadores de la evolución tumoral. Estudios poblacionales en humanos. Generación de modelos de alta variabilidad genética controlada en ratón. Fondo o background genético. Concepto de intercross y backcross o cruce retrogrado. Estudios en ratones singénicos, congénicos y consomícos.
- 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.
- El cáncer como enfermedad del remodelamiento tisular. Genes modificadores extrínsecos de la evolución tumoral (I): Remodelamiento tisular normal y patológico. Variabilidad interindividual en la actividad estromal y la angiogénesis.
- El cáncer como enfermedad del remodelamiento tisular. Genes modificadores extrínsecos de la evolución tumoral (II). Genes modificadores del sistema inmune y de la inflamación: A) Inflamación crónica y cáncer (actividad protumoral). Inflamación aguda y cáncer, destrucción de células tumorales por el sistema inmune (actividad antitumoral); B) Genes modificadores de la respuesta a agentes infecciosos implicados en oncogénesis.
- Genes modificadores de la evolución del cáncer extrínsecos a la célula tumoral (III): Influencia del sistema endocrino, del metabolismo, la dieta, la edad y de los ritmos circadianos en la heterogeneidad evolutiva del cáncer.
- Enfoque integral de los genes modificadores de la progresión local y de la metástasis tumoral.
- Genes modificadores de la respuesta al tratamiento (farmacogenética) y del proceso de hibernación tumoral ("tumor dormancy").
- Visión global de los genes modificadores de la evolución de los principales tumores de origen epitelial.
- Perspectiva general de los genes modificadores de la evolución de los principales tumores de origen mesenquimal, del sistema nervioso y neuroendocrino.

### 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.

*Práctica-3:* Análisis de fenotipos *in vivo* y/o *in vitro* (cultivo celular) para el análisis funcional diferencial de genes modificadores.

### 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.

## • Horarios de atención al público

Horario de tutoría de lunes a viernes de 9:00 a 20:00, con cita previa por e-mail en [jperezlosada@usal.es](mailto:jperezlosada@usal.es)