

BIOLOGÍA MOLECULAR DEL CÁNCER DE PRÓSTATA

CURSO BIOLOGIA MOLECULAR.
Bases Para el Urólogo. 2018

Dra. CONSTANZA LÓPEZ FONTANA
Nutricionista
PD en Fisiología y Alimentación

Situación problema



Los 6 pacientes tienen:

- Adenocarcinoma de próstata
- Score de Gleason: 4+3
- Estadio: localizado
- PSA: 18 ng/ml

¿Porque no responde al tratamiento?

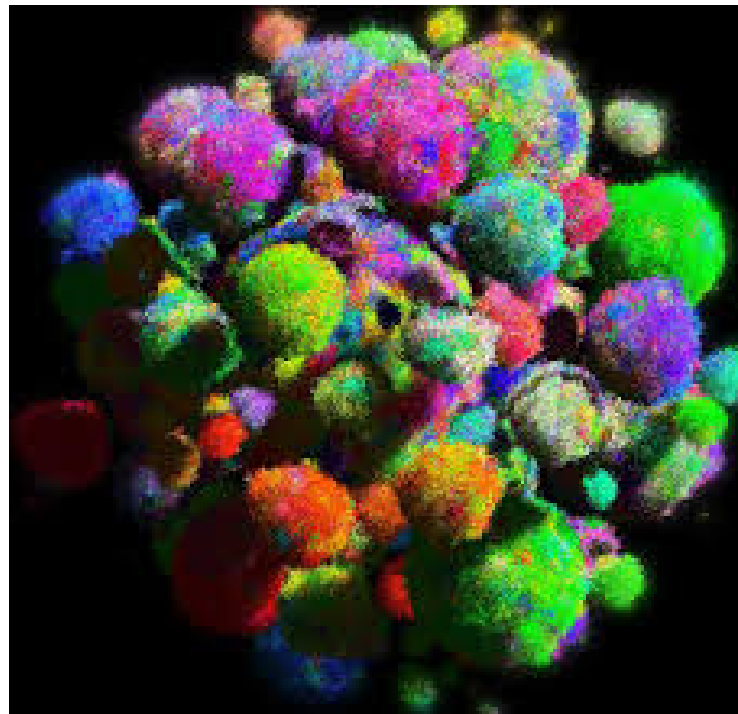
¿Porqué hay recidivas?

¿Porque no evolucionan igual?

¿Porqué tienen diferentes metástasis?



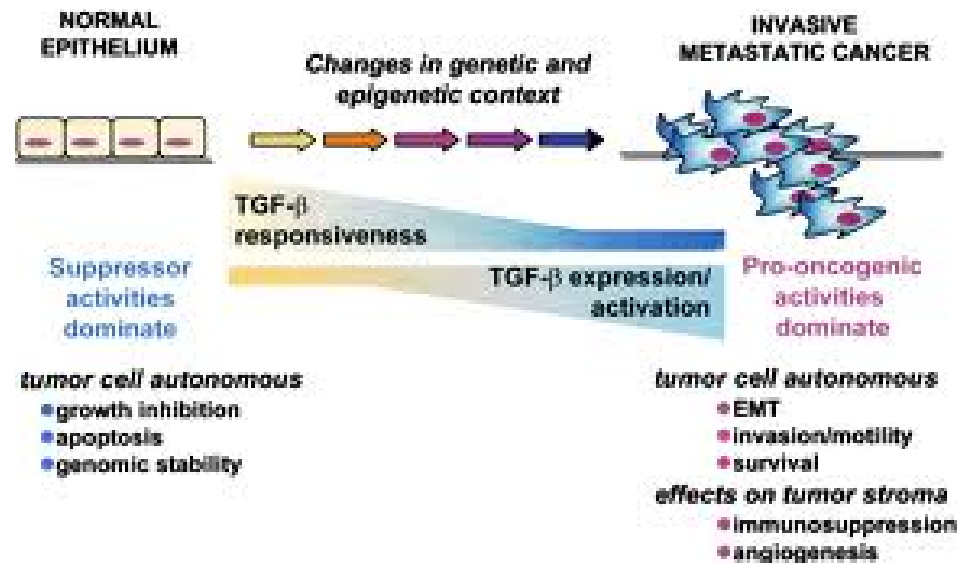
No todas las células tumorales son iguales



PROCESO TUMORIGÉNICO

- Progresión tumoral es el proceso a través del cual las células normales se transforman en fenotipos neoplásicos.

Se produce por una serie de mutaciones y cambios epigenéticos que afecta los genes que regulan la proliferación, supervivencia y otros cambios relacionados con un fenotipo maligno



GENÉTICO



MUTACIÓN



EPIGENÉTICO



ALTERACION



ADN (una cadena)

Normal



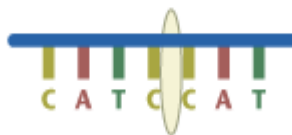
Cambio en una base individual (mutación puntual o traslocación)



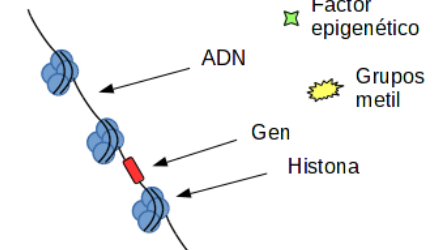
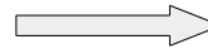
Adición o amplificación



Supresión o delección



Cromosoma



Activación



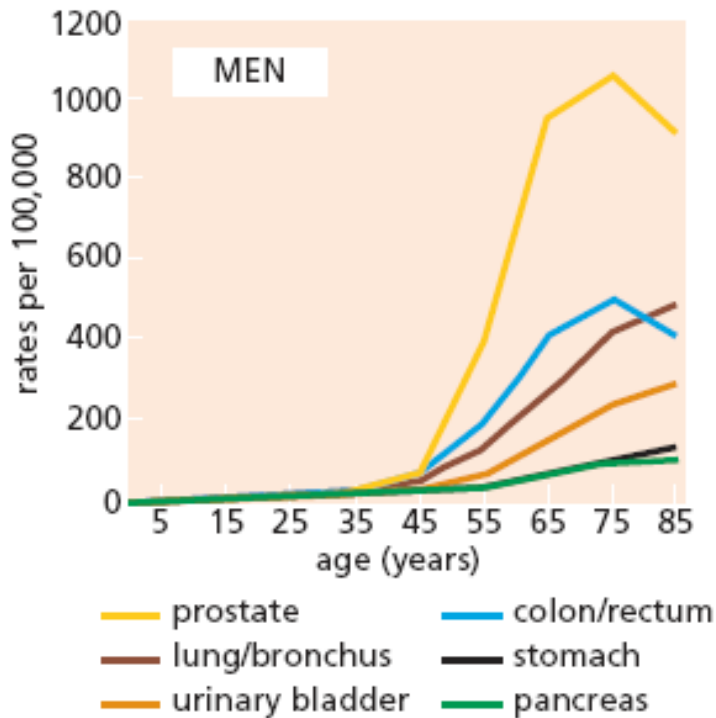
hipometilación
hiperacetilación
ONCOGENES

Inactivación
o silenciamiento



hipermetilación
hipoacetilación
**GENES SUPRESORES
DE TUMORES**

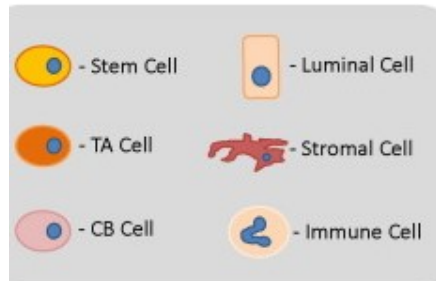
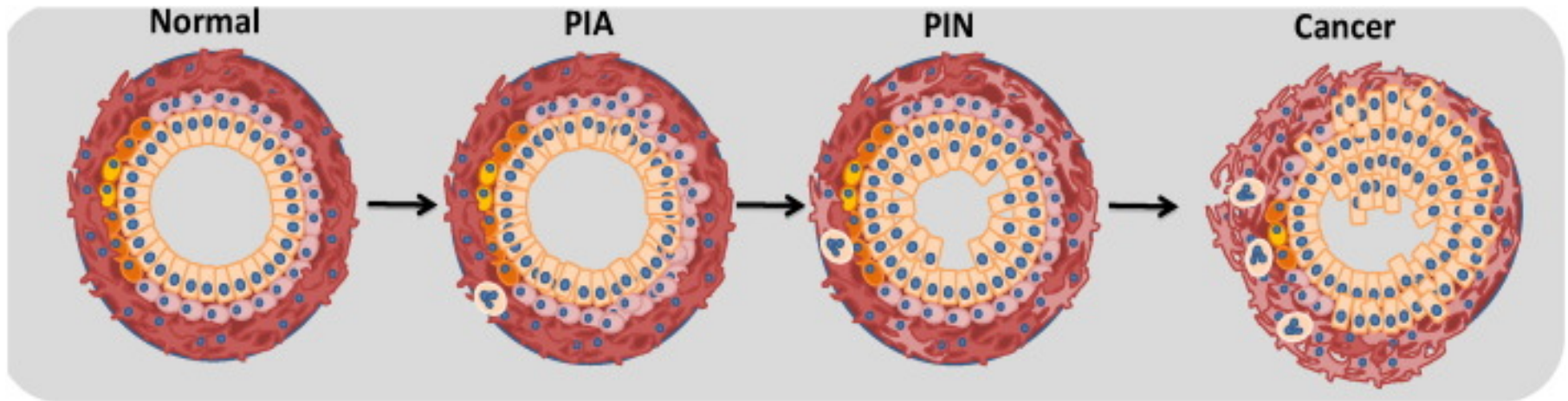
1. Evidencias epidemiológicas



**La incidencia de cáncer
aumenta con la edad
Requieren años o décadas
para desarrollarse**

Se necesitan, al menos, 6 -7 eventos para que se produzca un tumor
1 evento cada 10- 15 años = 60-70 años

2. Evidencias histológicas y genética



Processes;
Oxidative stress,
Inflammation, luminal
and basal proliferation

Molecular Changes;
Upregulation of Bcl-2
and GSTP1
Downregulation of
NKX3.1, PTEN and
CDKN1B

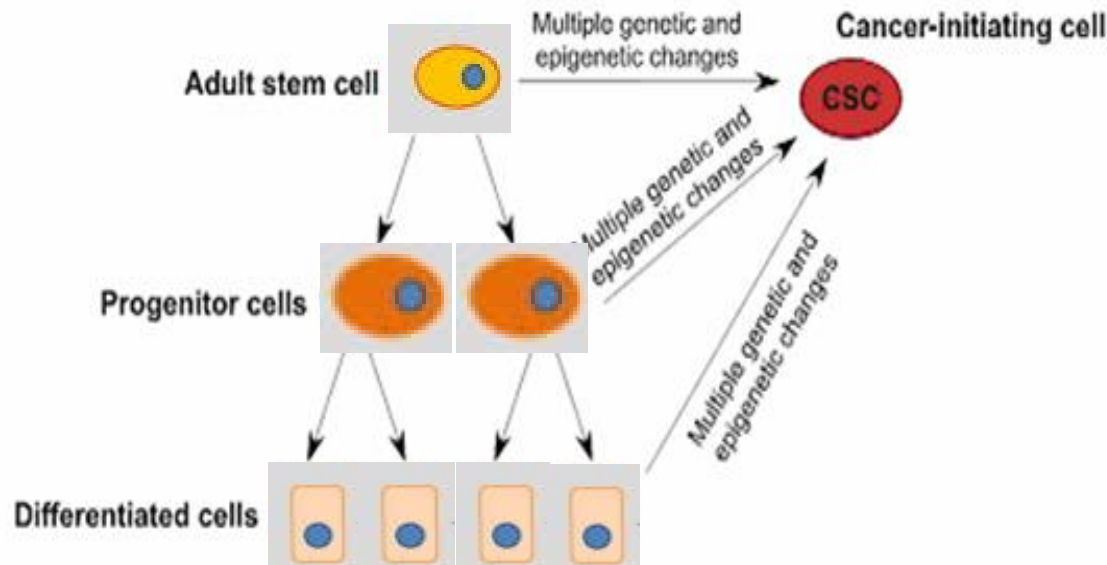
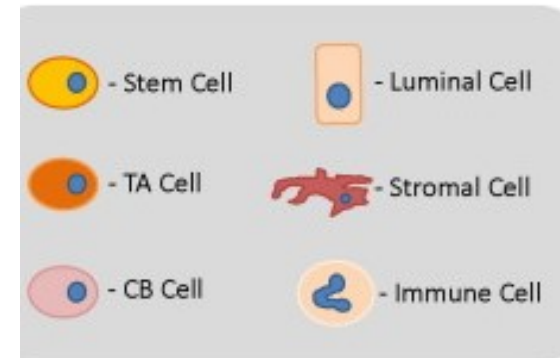
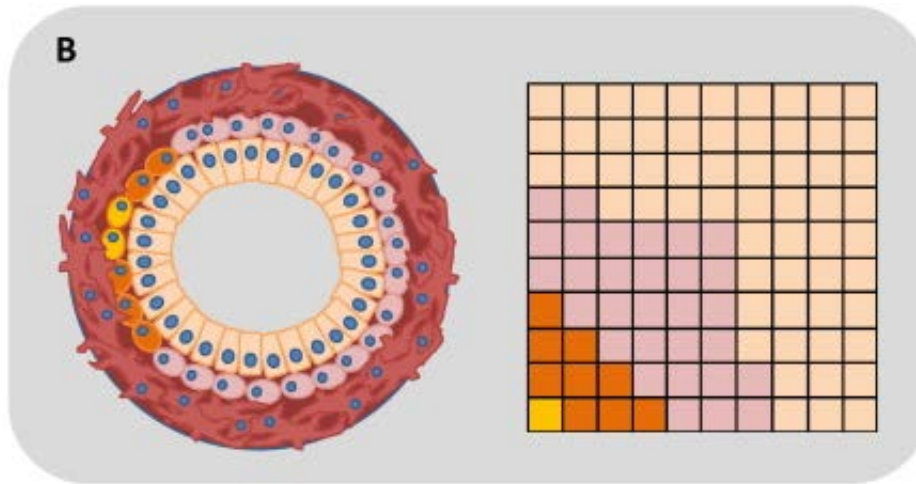
Processes;
Luminal cell
hyperproliferation,
Telomere shortening,
Stromal reactivity

Molecular Changes;
ETS transcription
factor dysregulation,
NKX3.1 loss, SPOP
mutation, TMPRSS2-
ERG fusion

Processes;
Luminal cell
hyperproliferation,
loss of basal epithelia,
basement membrane
breakdown, immune
cell infiltration,
reactive stroma

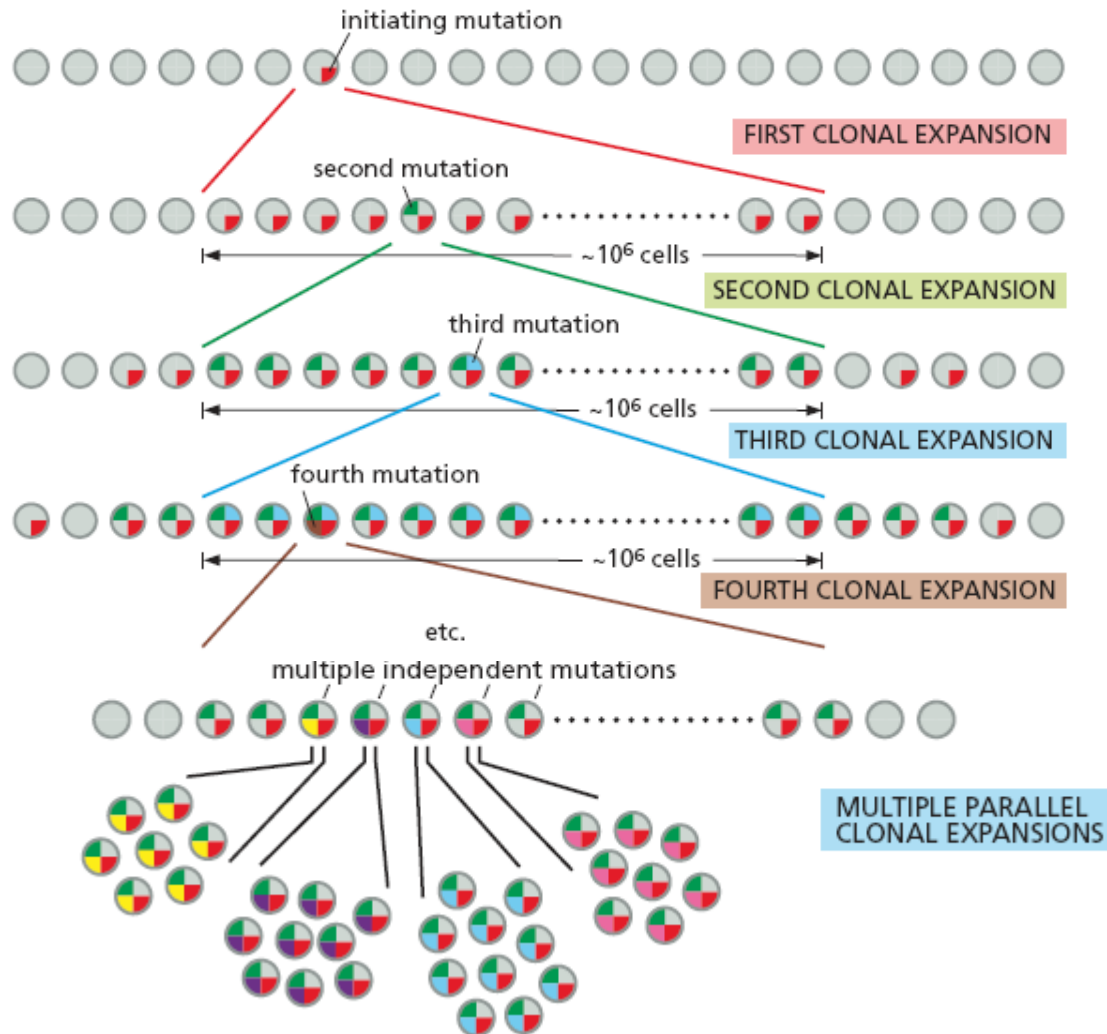
Molecular Changes;
Telomerase activation,
PTEN deletion, RB1
loss

Célula de origen



- Minoría
- Poco diferenciadas
- Capacidad de dividirse ilimitadamente
- Autorrenovación
- Plasticidad
- Resistente a tratamientos convencionales
- Residen en nichos

Expansión clonal

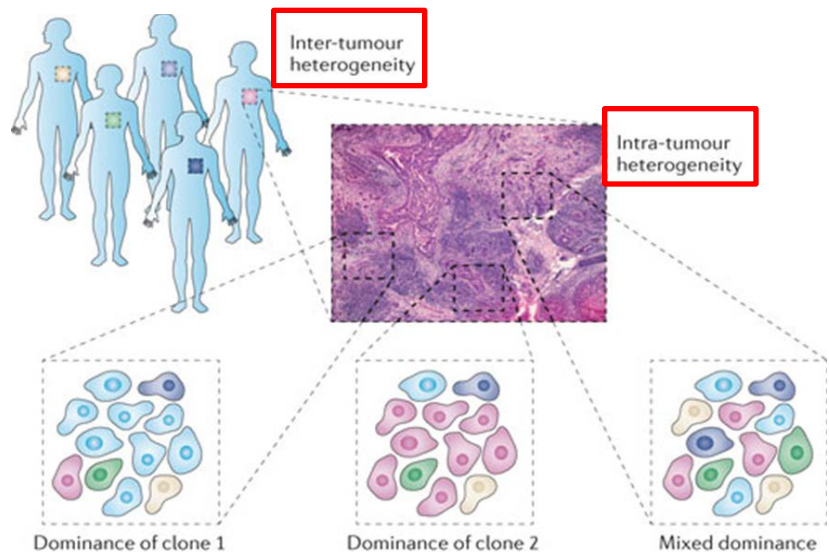
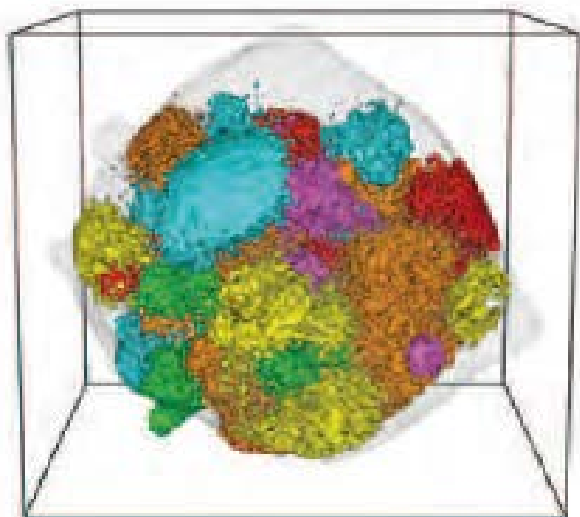
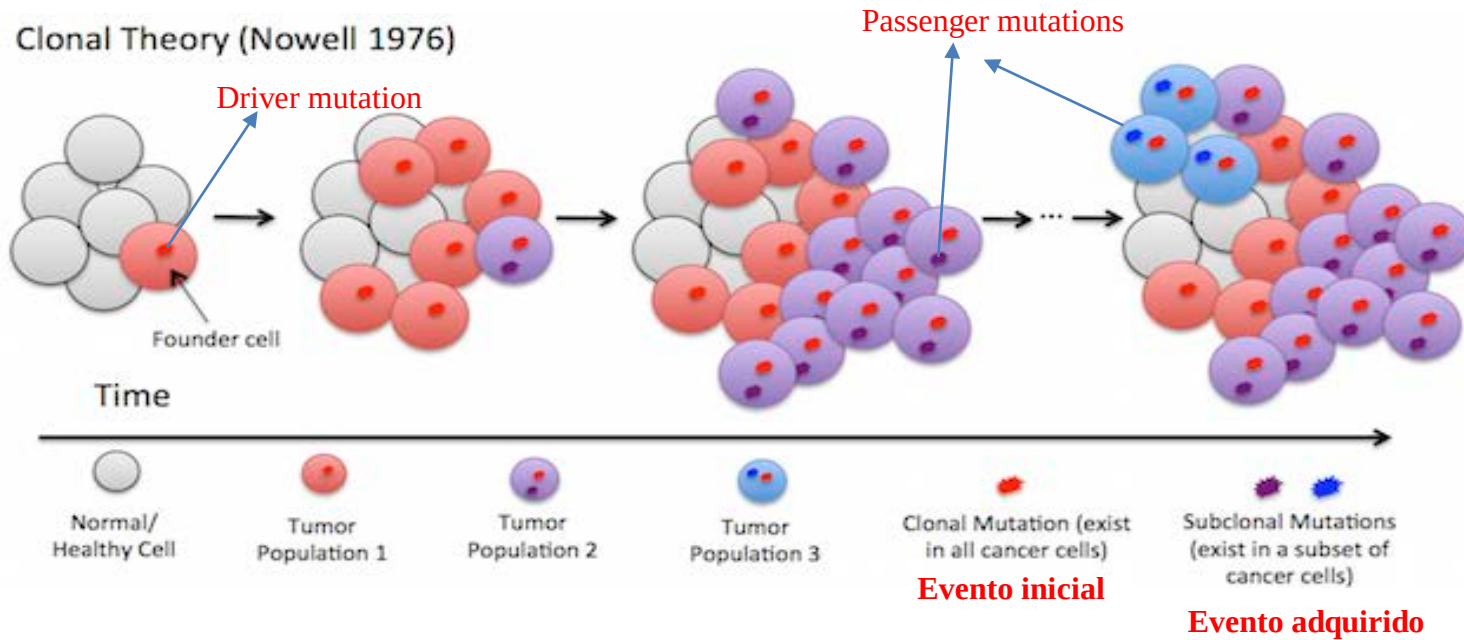


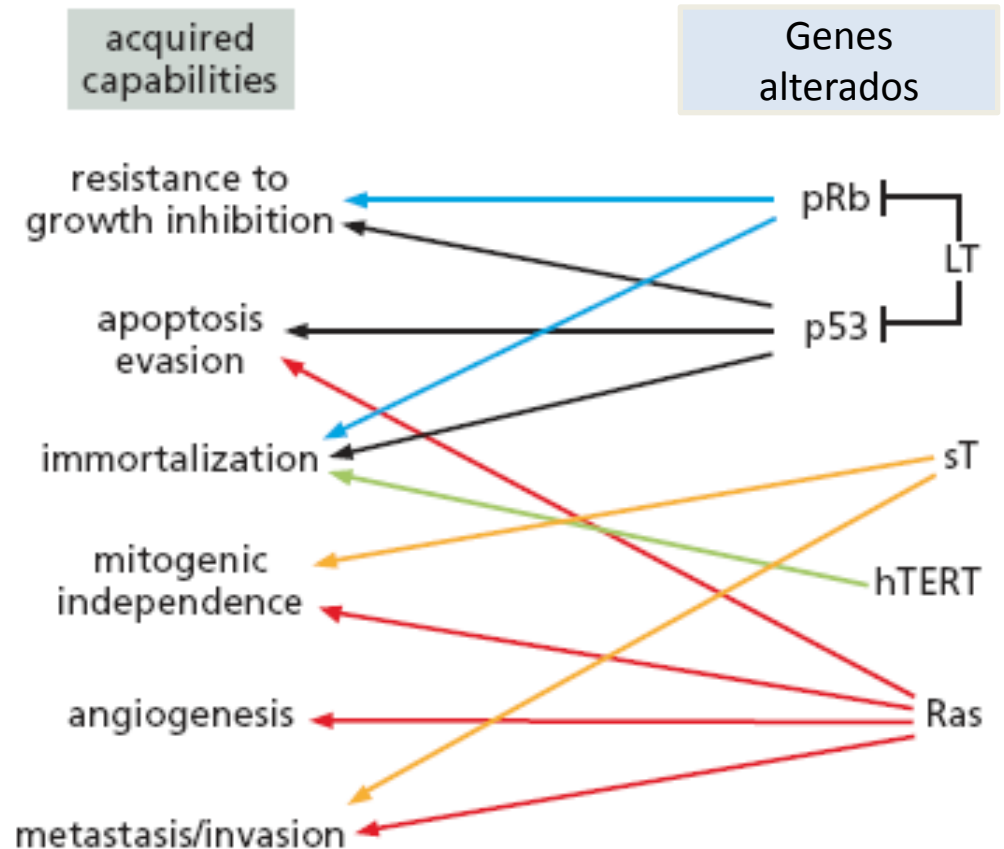
Las mutaciones en las células progenitoras no se transmiten a la descendencia ya que estas tienen limitada replicación

Solo las mutaciones en las stem cells pueden ser transmitidas al tumor como una nueva expansión clonal.

**EXPANSIÓN CLONAL
EN TUMORES**

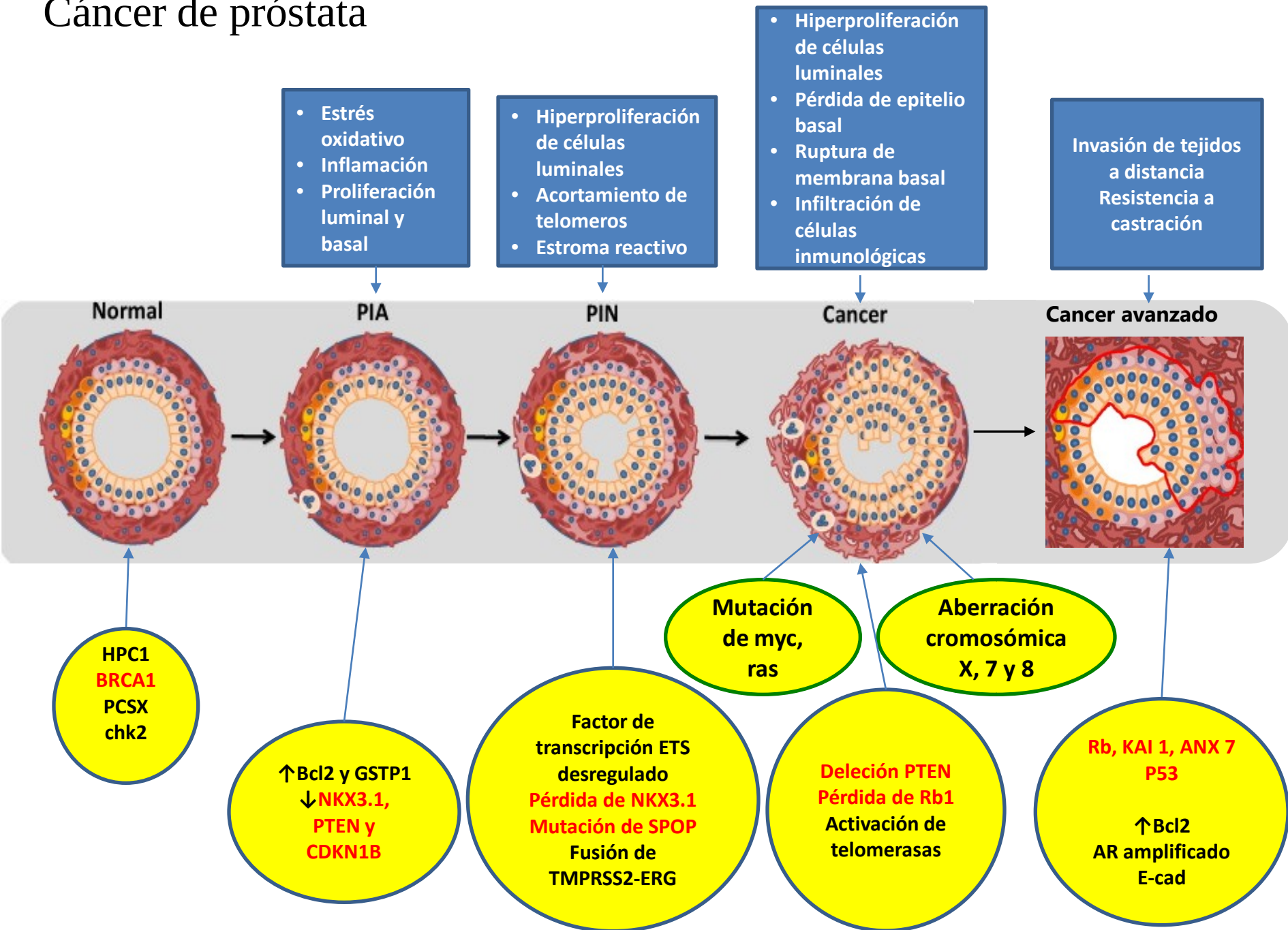
Diversidad clonal debido a la alta tasa de mutación en las stem cells





MUCHAS DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS CÉLULAS CANCERÍGENAS SE ADQUIEREN POR COLABORACIÓN DE VARIOS GENES ALTERADOS

Cáncer de próstata

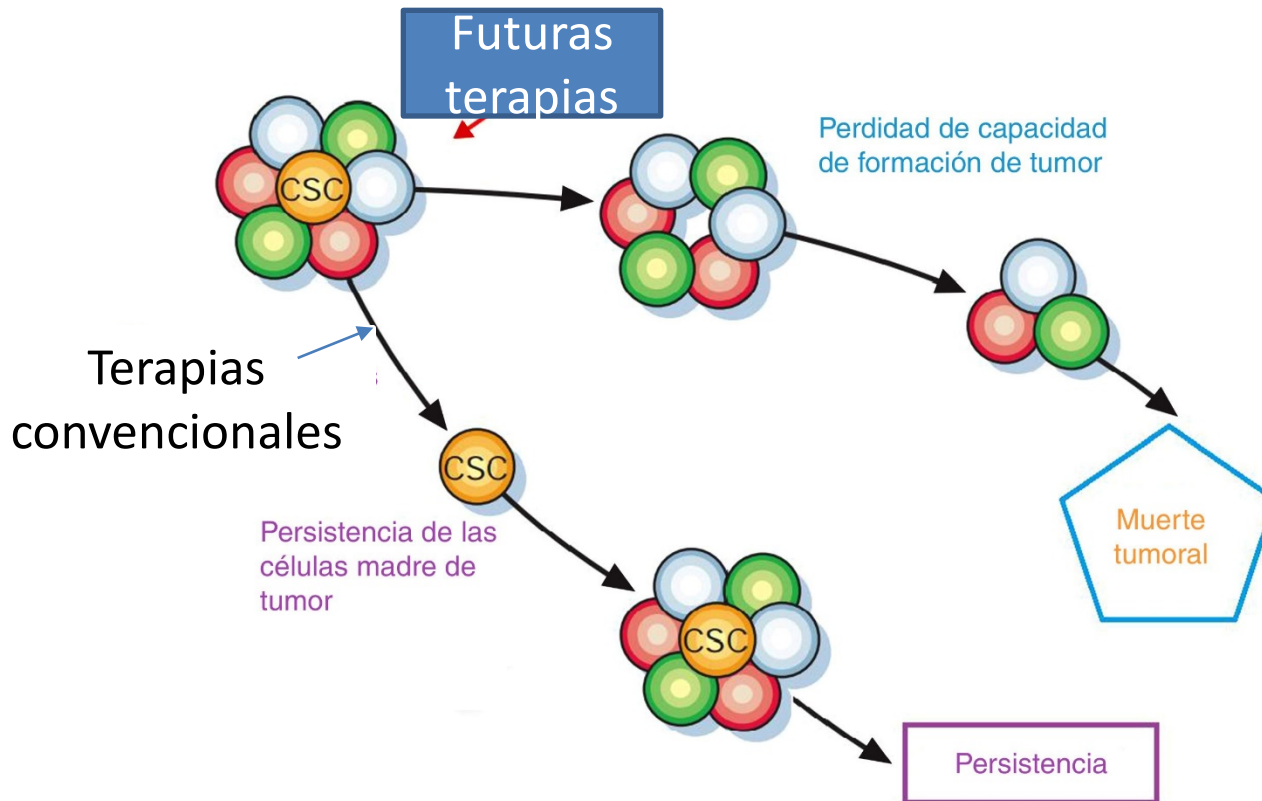


Cáncer de próstata



¿Qué diferencia habría entre un CaP de origen luminal con uno de origen en células madres tumorales?

Los tumores provenientes de células madres tumorales son resistentes a tratamientos y además, son AR (-). Por lo tanto, son tumores que favorecen la recaída y la metástasis.

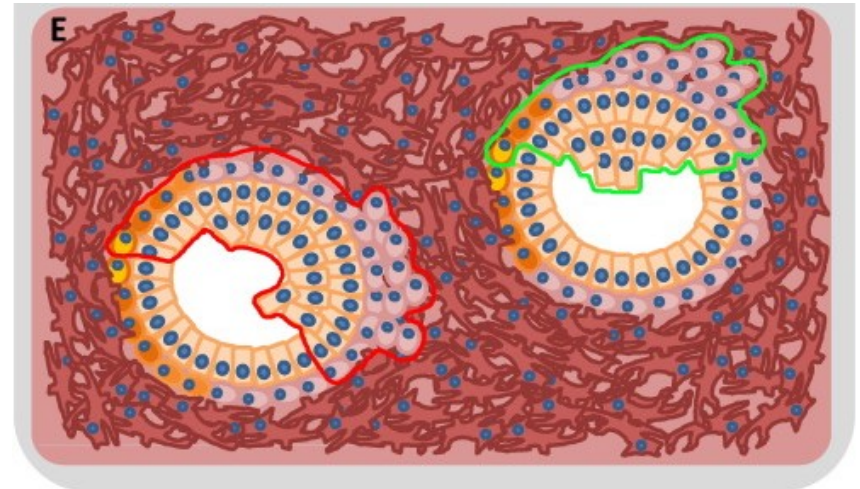
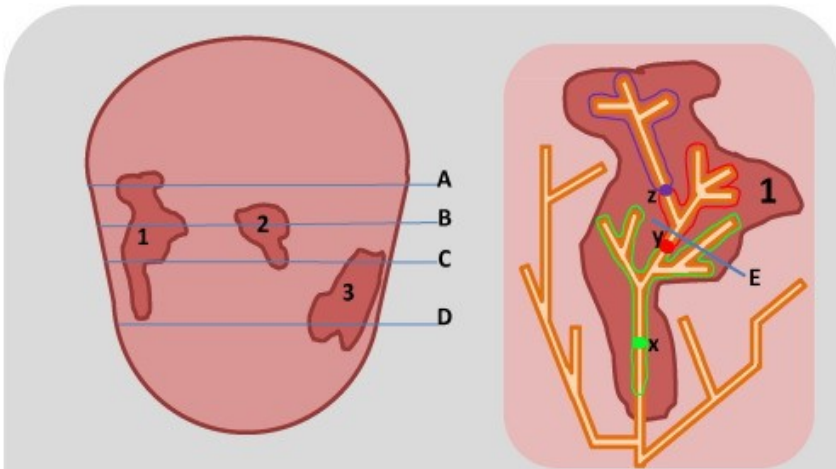




¿La presencia de diferentes grados de Gleason en el tumor muestran heterogeneidad tumoral?



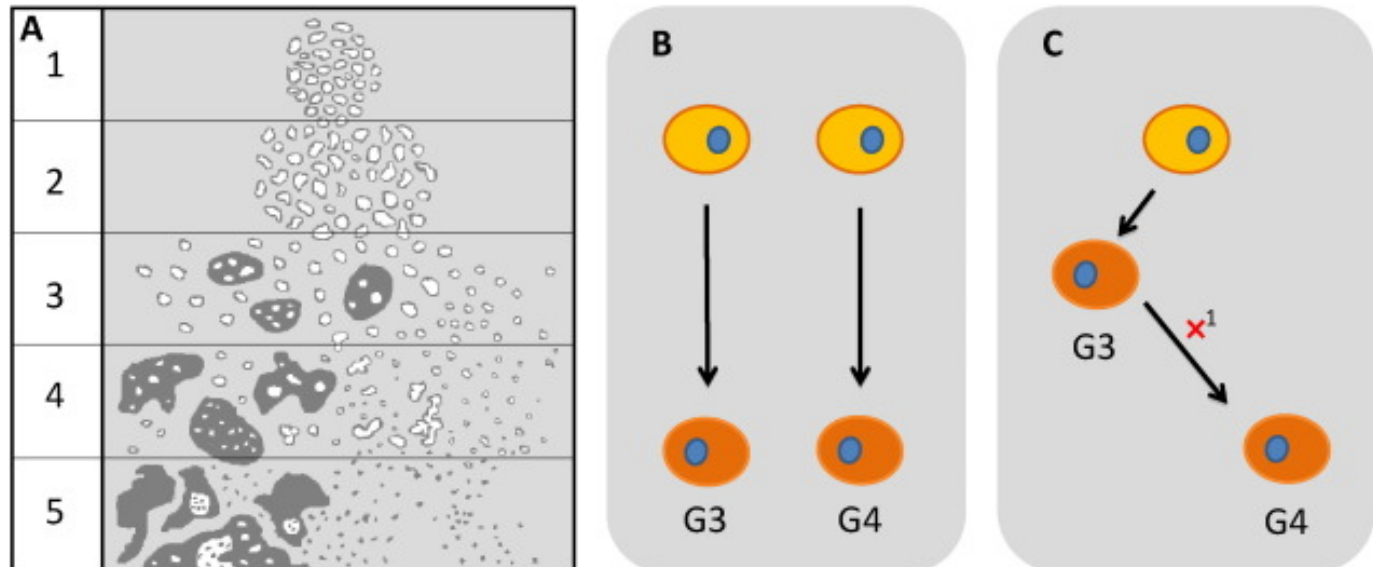
Sí, puede haber una única célula de origen que da subclones (heterogeneidad intratumoral) o diferentes células de origen que dan heterogeneidad intertumoral. Tienen diferentes comportamiento histológico y genético



¿Cómo es la biología tumoral de origen de los grados de gleason?



MODELO DE TRANSICIÓN Y CLONAL





MUCHAS GRACIAS