

BIOLOGÍA DE LA RECIDIVA Y METÁSTASIS

Congreso Argentino de Urología 2018

Jornadas Rioplatenses de Urología

15, 16 y 17 de septiembre de 2018 · Hilton Buenos Aires Hotel



CURSO DE BIOLOGÍA MOLECULAR
CONGRESO ARGENTINO DE UROLOGÍA 2018
JUAN MANUEL GUGLIELMI

Estamos en guerra

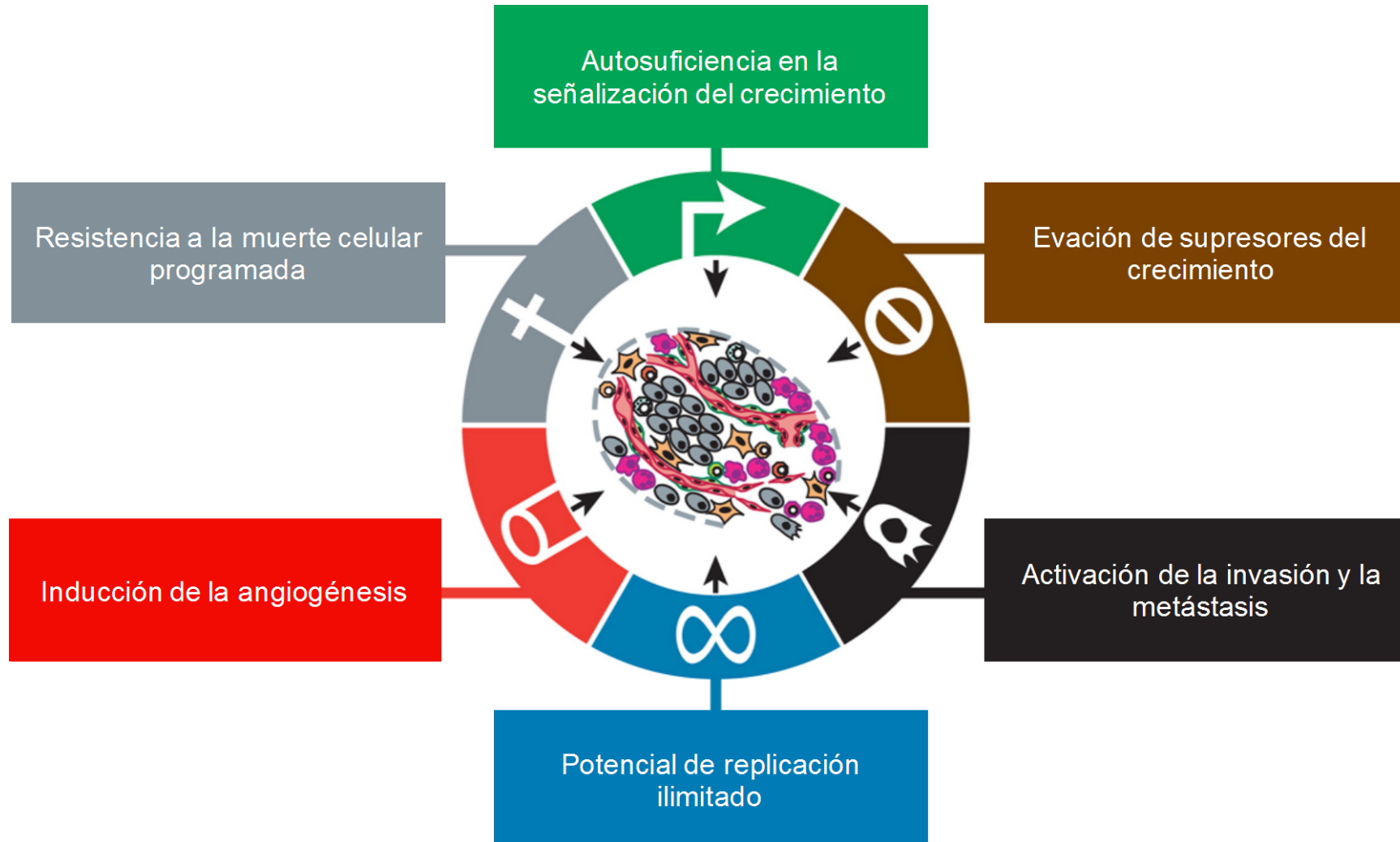
- ¿Estamos ganando esta guerra?
- No... Hemos ganado algunas batallas



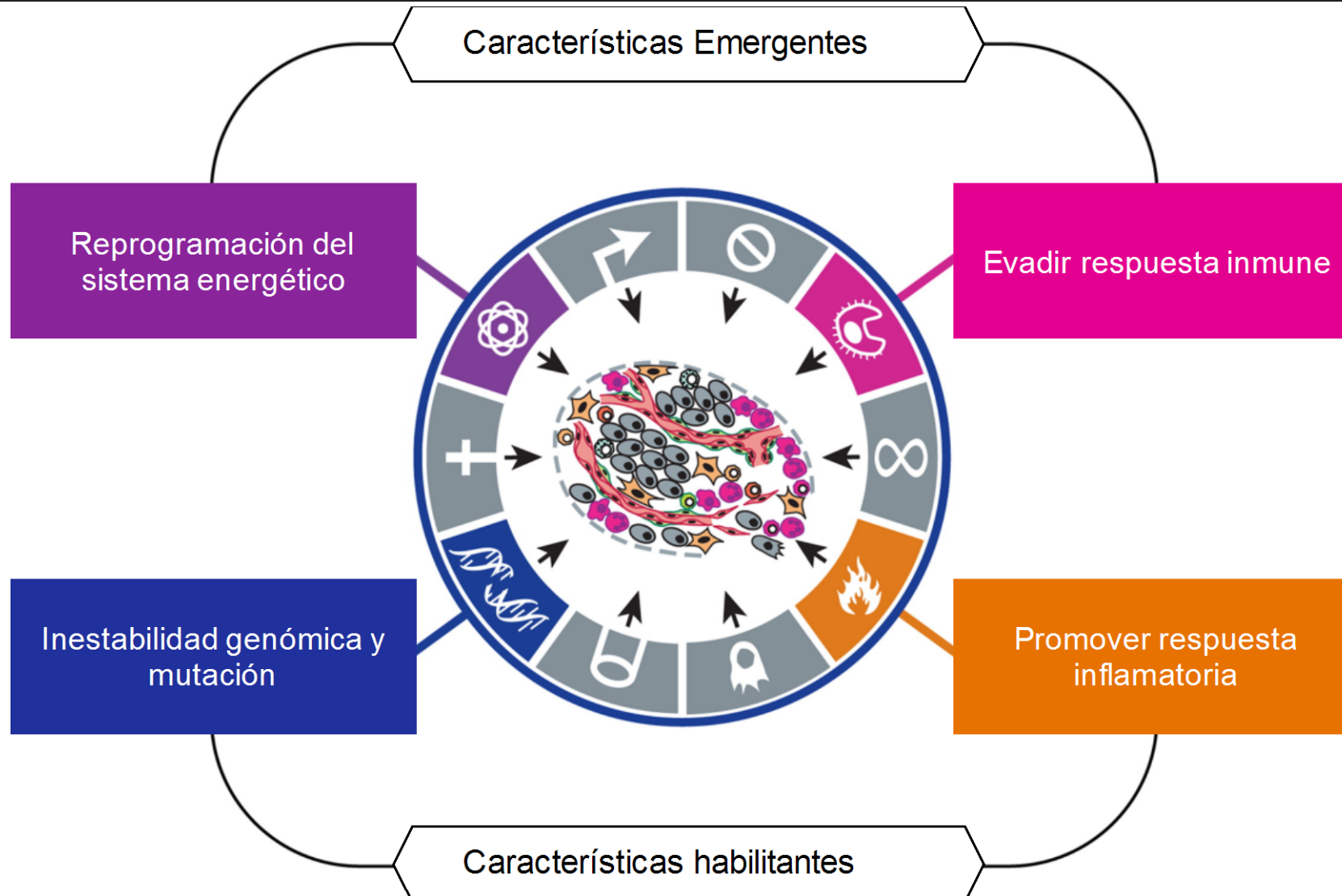
Prof. Douglas Hanahan

“Para eventualmente ganar esta guerra, y mientras tanto ganar más batallas, necesitamos entender mejor al enemigo”

Características distintivas del cáncer

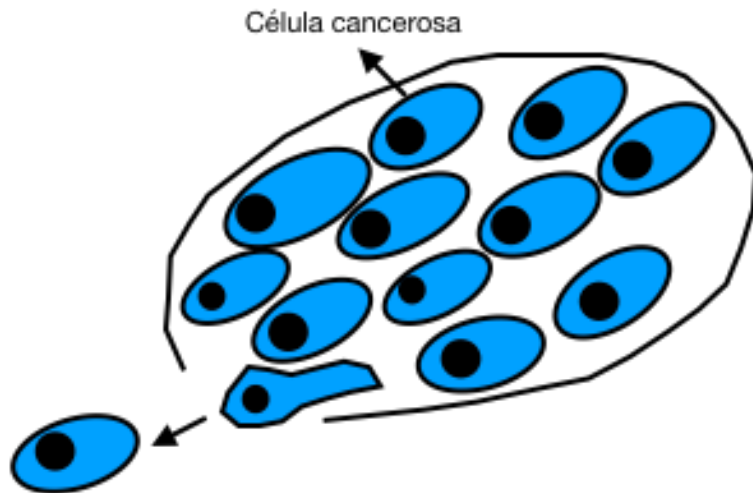


Características distintivas del cáncer

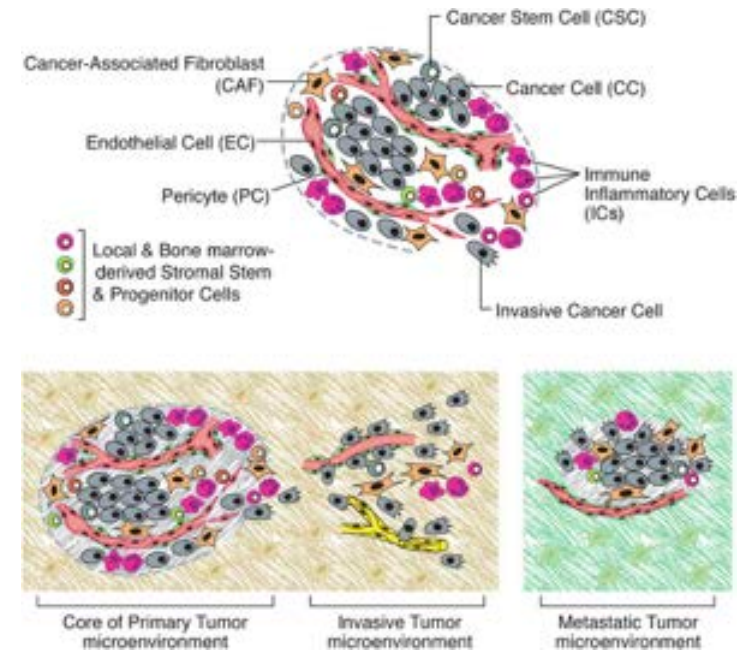


Punto clave: Los tumores no son bolsas de células cancerosas

- Teoría reduccionista



- Teoría heterotópica



Invasión y metástasis



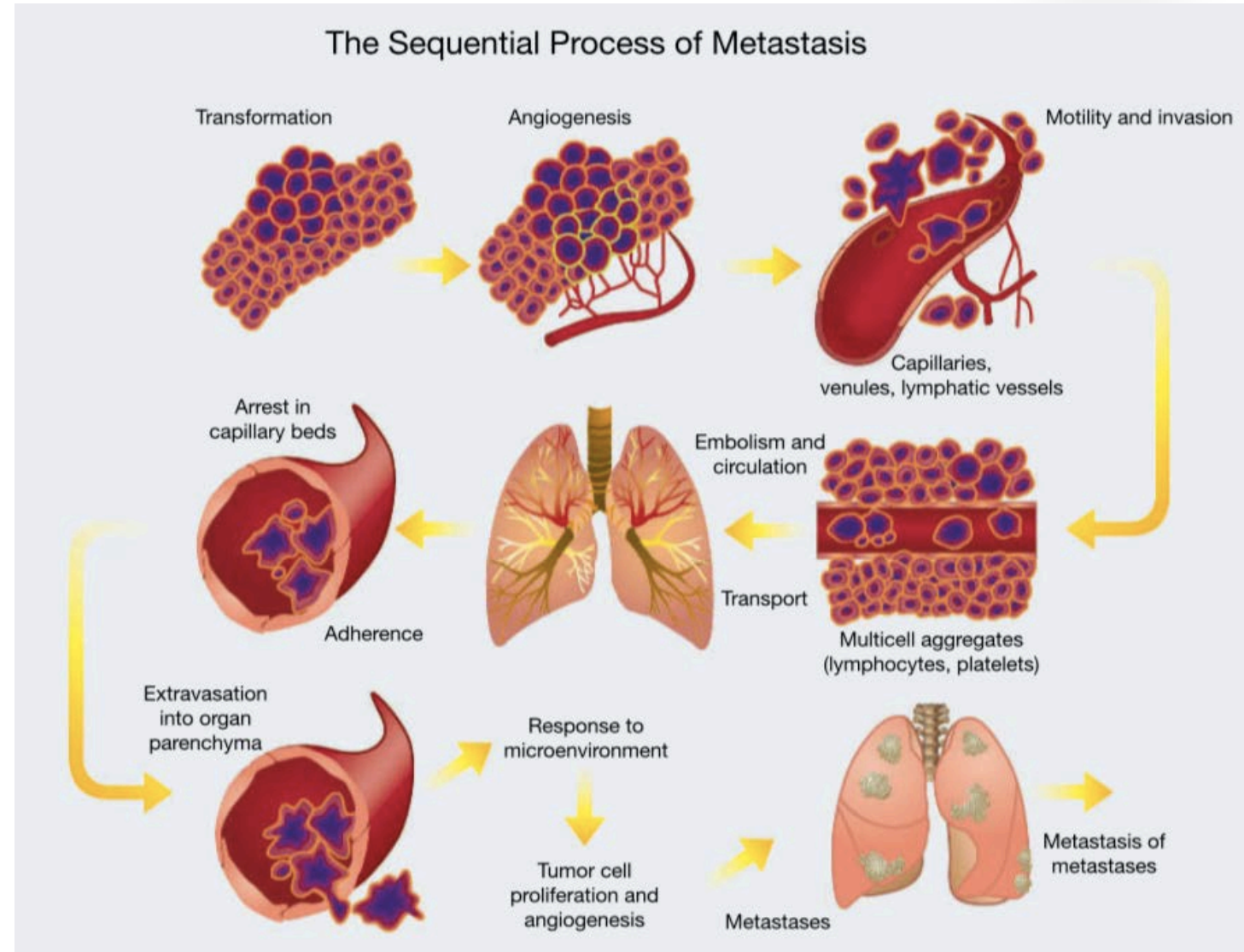
Generalidades

- 80-90 % de las muertes relacionadas al cáncer son por sus metástasis
- Proceso ineficiente
- 0,01 % de las células tumorales logran metastatizar.



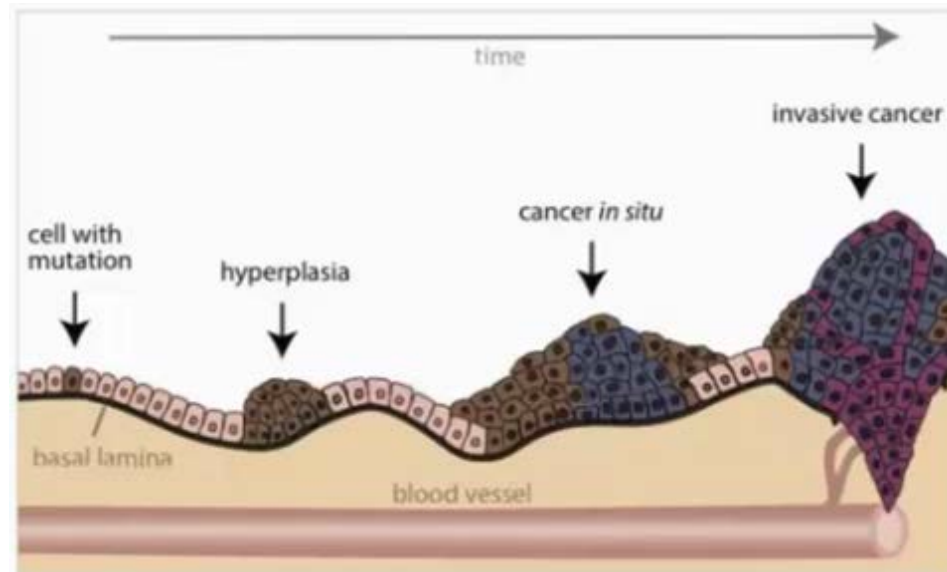
Cascada metastásica

- 1- Crecimiento del tumor primario
- 2- Angiogénesis
- 3- Transición epitelio-mesenquimática
- 4- Invasión
- 5- Intravasación
- 6- Sobrevida en circulación
- 7- Extravasación
- 8- Inactividad y/o Crecimiento del tumor secundario



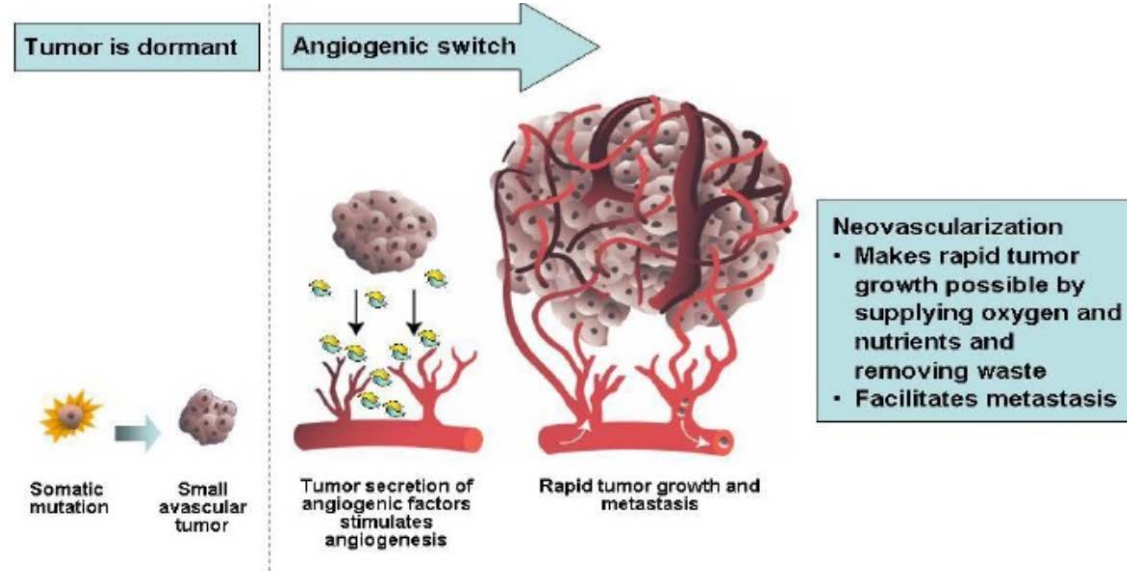
Paso 1: Crecimiento del tumor Primario

- La acumulación de mutaciones provocan cambios en las células
 - División incontrolada
 - Supresión del crecimiento inhibida
 - Cambios Metabólicos
 - Resistencia a la Apoptosis
 - Evadir destrucción inmunológica
- La célula se divide de forma incontrolada, algunas nunca llegan a convertirse en tumores.



Paso 2: Angiogénesis

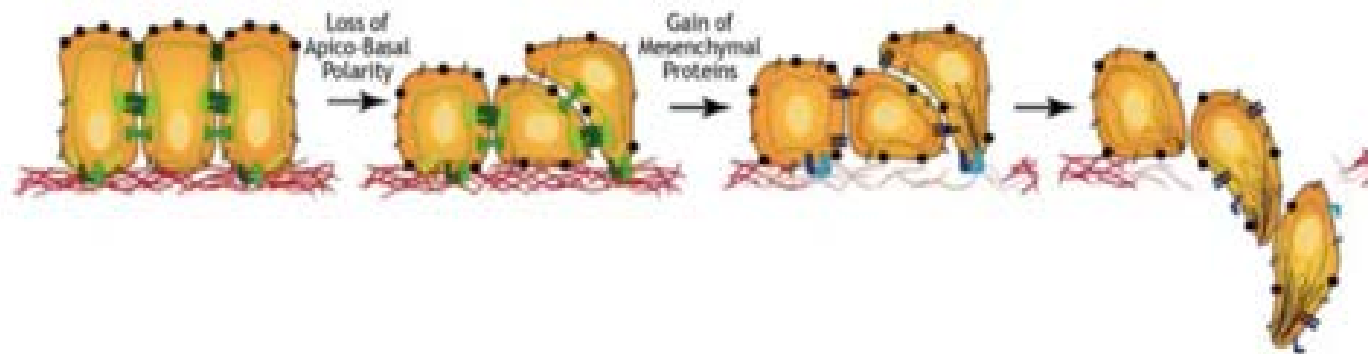
- El tumor crece rápido y su nutrición normal es insuficiente
- Crean nuevos vasos para nutrirse
- Estos vasos son débiles
- Estos vasos permiten a los tumores intravasar



Paso 3: Transición epitelio-mesenquimatososa - EMT (Movilidad celular)

- Células epiteliales: Fuerte interacción con MEC y otras células

- Células mesenquimatosas: Móviles, poca interacción con MEC y otras células

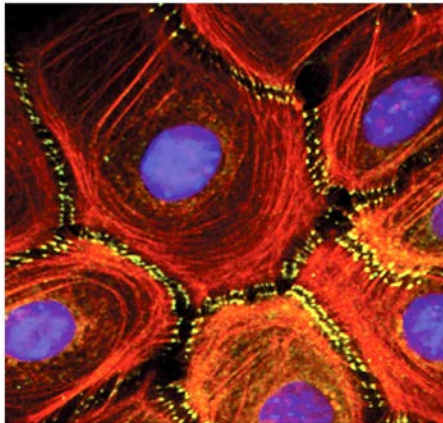


- Matriz extracelular: Moléculas que proveen estructura y soporte a las células que las rodean.

Paso 3: Transición epitelio-mesenquimatososa - EMT (Movilidad celular)

■ Principales cambios

- Pérdida de la adherencia célula-célula. (E-cadherinas)
- Degradación de la matriz extra celular. (Metaloproteasas)
- Incremento de la motilidad (Quimiotaxis)



Paso 4: Invasión

- Las células tumores rompen la matriz extracelular y permite la migración.
- La invasión permite a la célula cancerosa moverse por el flujo sanguíneo



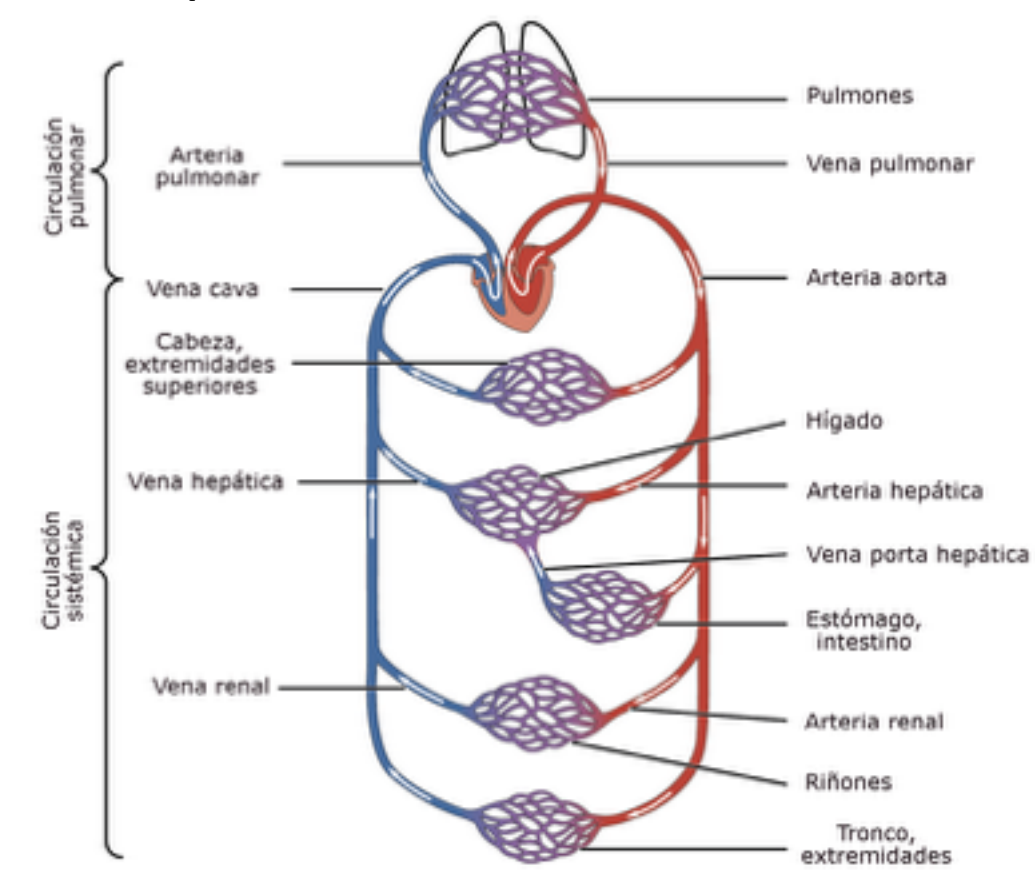
Paso 5: Intravasación

- Células cancerosas ingresan al flujo sanguíneo:
 - Activamente: empujando su camino a través de las células endoteliales (pericitos)
 - Pasivamente: las células tumorales se desprenden en el vaso ya que este se encuentra invadidos.
 - Drenaje linfático—> venas

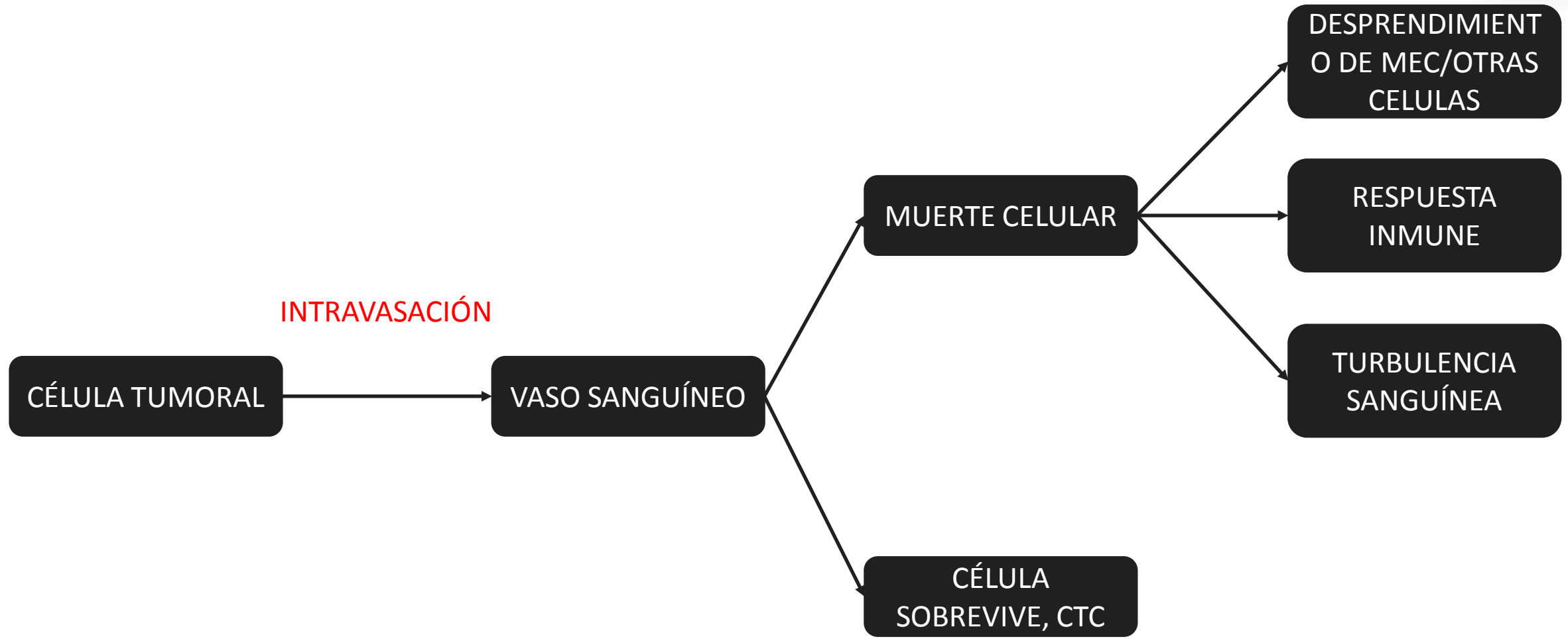


Paso 6: Sobrevida en circulación

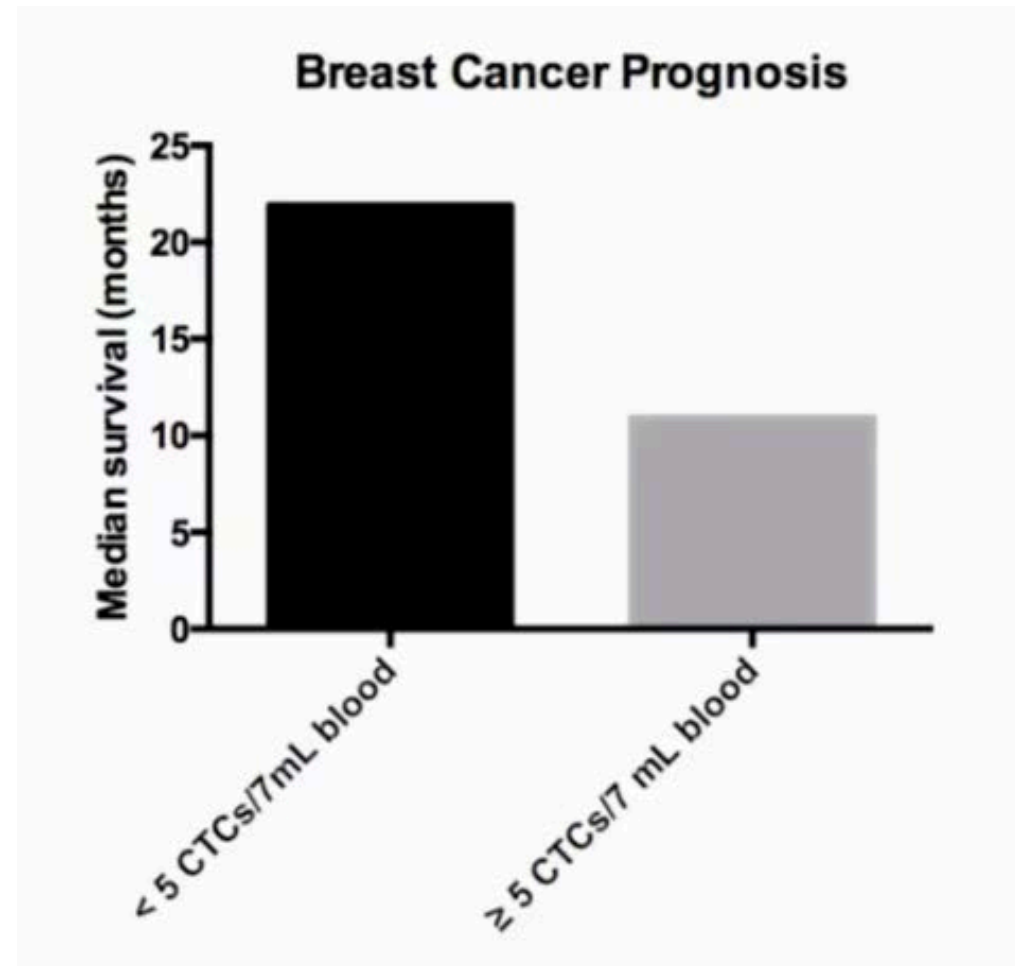
- Las células deben atravesar el sistema venoso, pulmones y el sistema arterial
- Las células tumores circulantes (CTC)
- Las CTC deben evitar varios puntos letales



Paso 6: Sobrevida en circulación

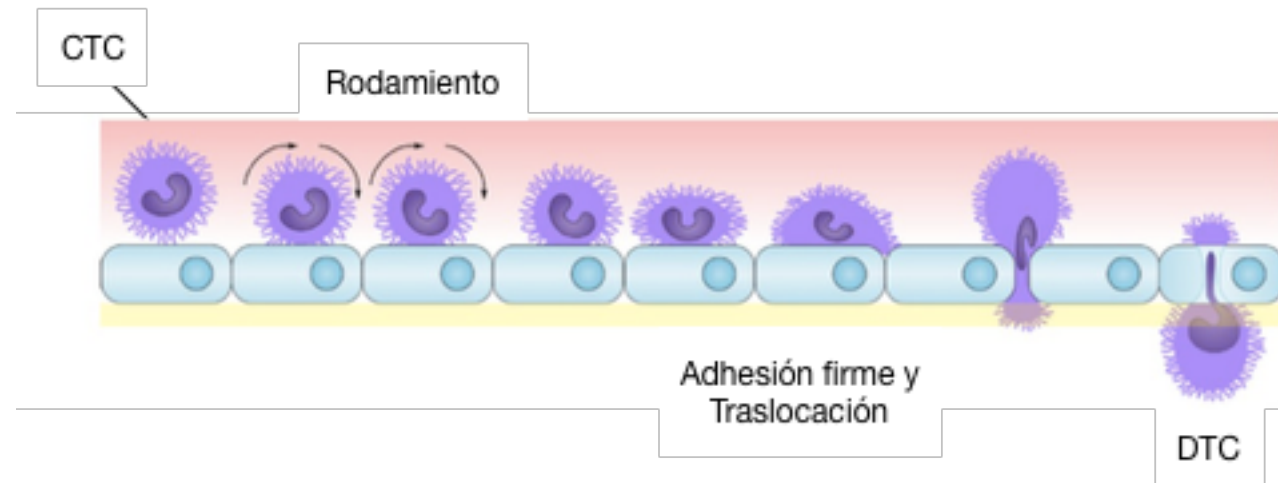


> CTC = Peor pronóstico



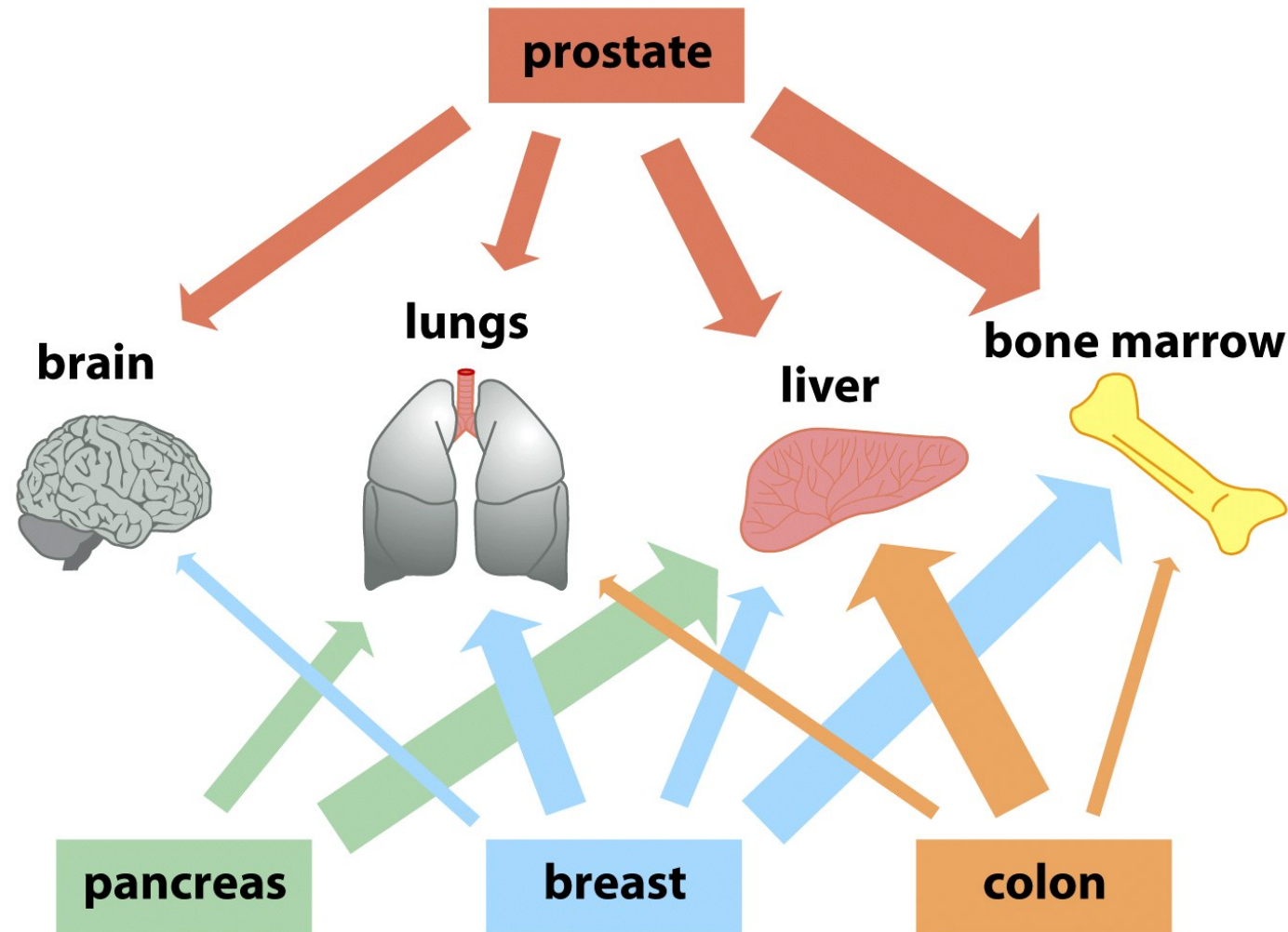
Paso 7: Extravasación

- Las CTC eventualmente dejan el torrente sanguíneo
 - Se atascan en los capilares
 - Atraída por factores moleculares
- Una vez en el sitio secundario, se denominan células tumores diseminadas (DTCs)



Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. In: Nature Reviews Immunology 7, 2007, S. 679

Sitio metastásico



Teoría de la “semilla” y el “suelo”

Stephen Paget 1889

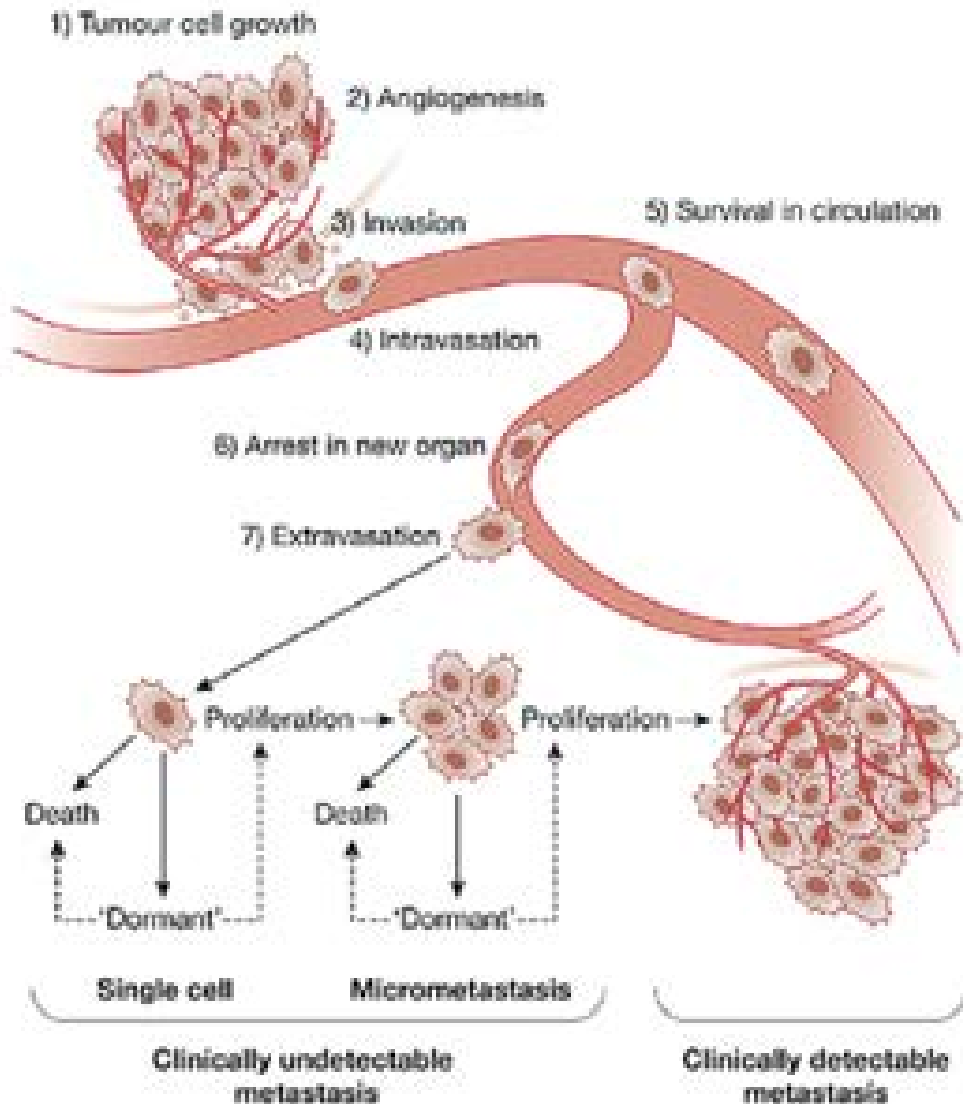


STEPHEN PAGET, M.A., F.R.C.S.
(Founder of the Research Defence Society).

ΣΤΕΦΕΝ ΠΑΓΕΤ, Μ.Α., Ε.Ρ.Σ.
(Ιδρυτής της Εταιρείας Αμυνής Έρευνας)

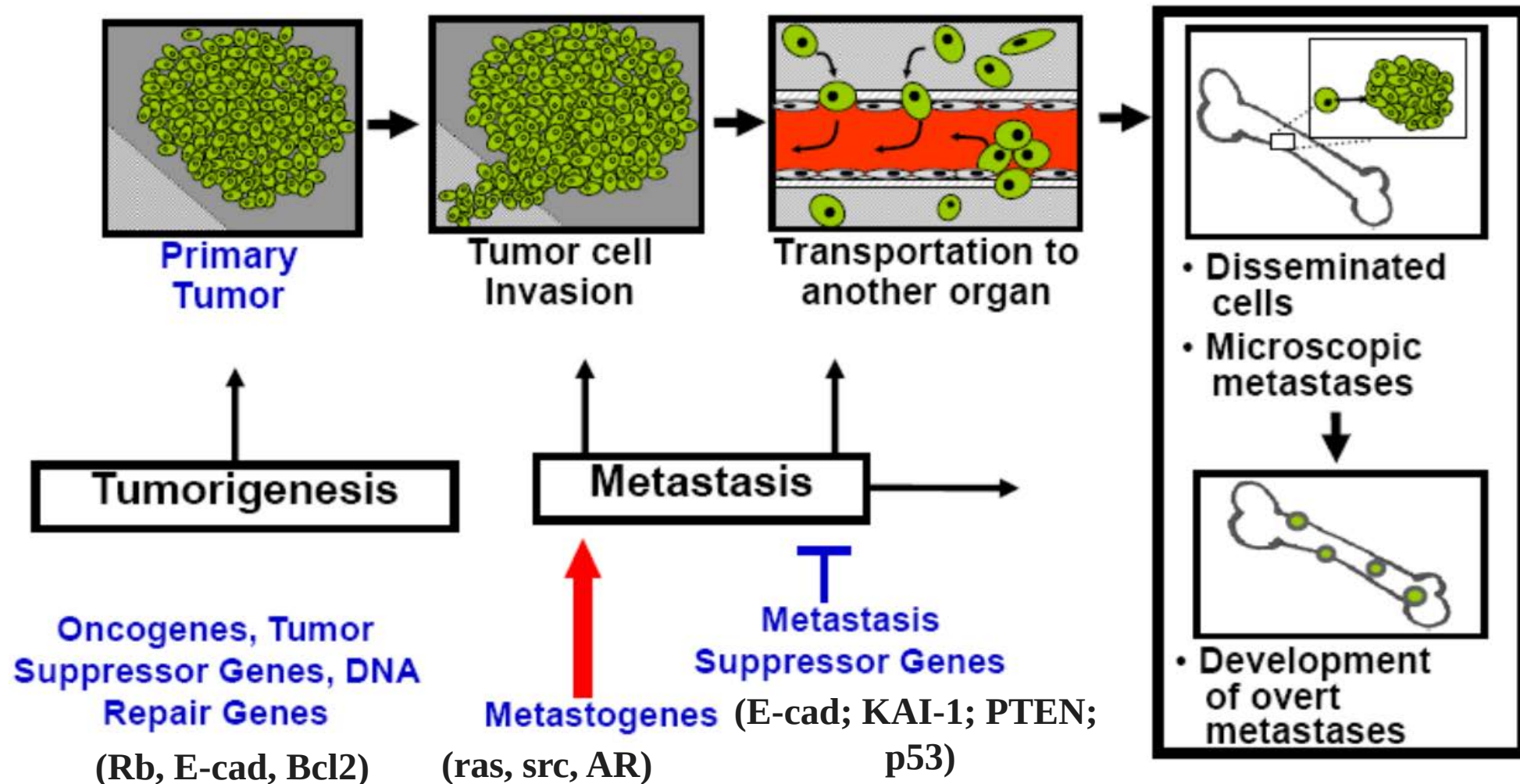
- Las células tumorales (“semilla”) metastatiza a órganos específicos porque tiene mejor micro ambiente (“suelo”)
 - Ejemplo: Cáncer de próstata → hueso. Pero nunca lo hace al páncreas

Paso 8: Inactividad y/o Crecimiento del tumor secundario



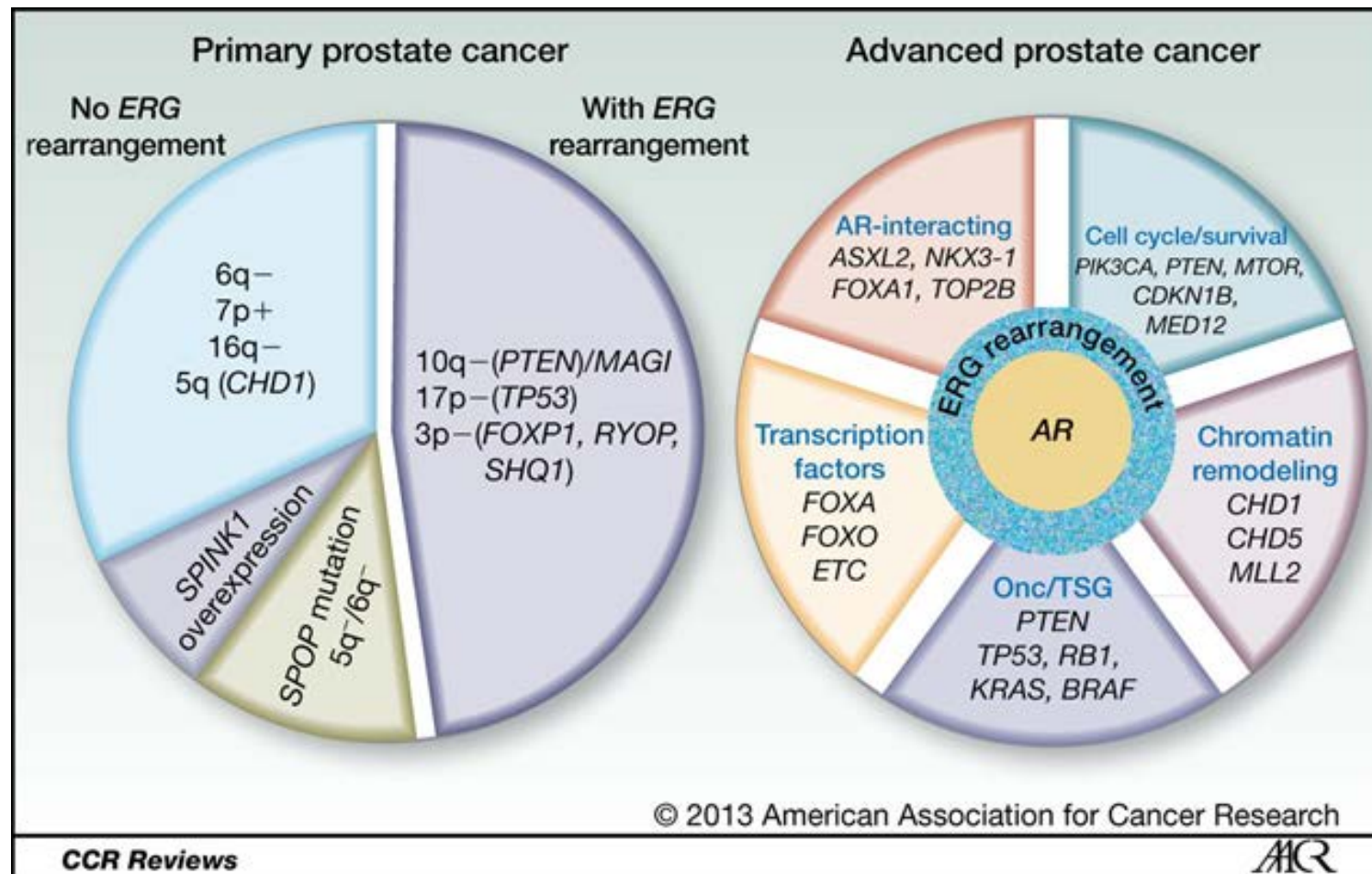
- La célula tumoral puede crecer
- Puede entrar en latencia y crecer más tarde.
- Puede ser suprimida

Genes que regulan la metástasis



Genes que regulan la metástasis

- La presencia de *p53* mutado, *Rb*, *KAI-1*, *ANEXINA 7* y amplificación de *AR* son frecuentes en los tumores de origen basal o de stem cells



Muchas gracias