

Cáncer

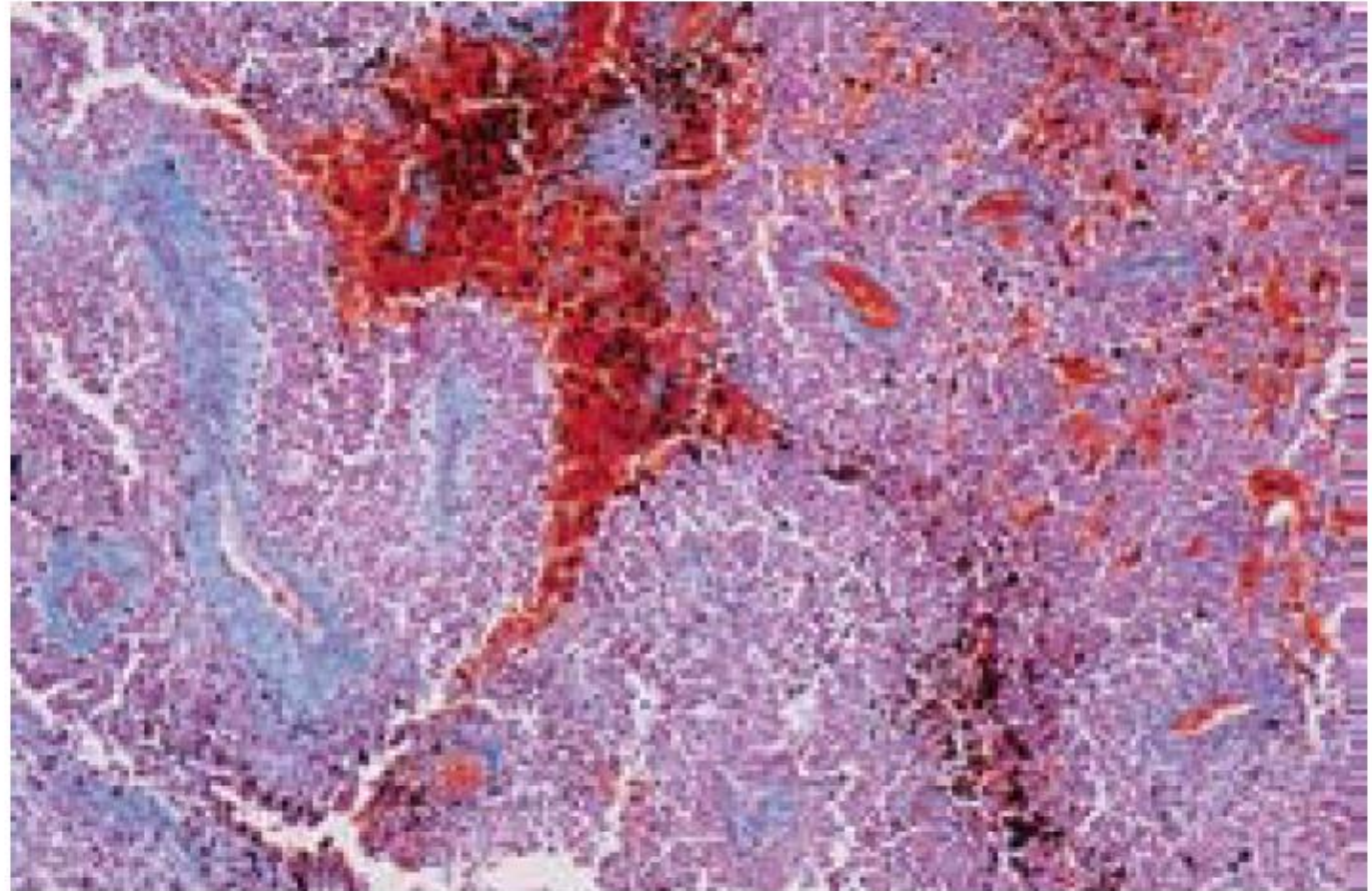


FIGURA 16-1 Invasión de tejido normal por un tumor en crecimiento. Esta micrografía óptica de un corte de hígado humano muestra un melanosarcoma metastásico (en rojo) que invade el tejido hepático normal. (MICROGRAFÍA DE ASTRID Y HANNS-FRIEDER MICHLER/SCIENCE PHOTO LIBRARY/PHOTO RESEARCHERS, INC.)

Estudiar el cáncer...

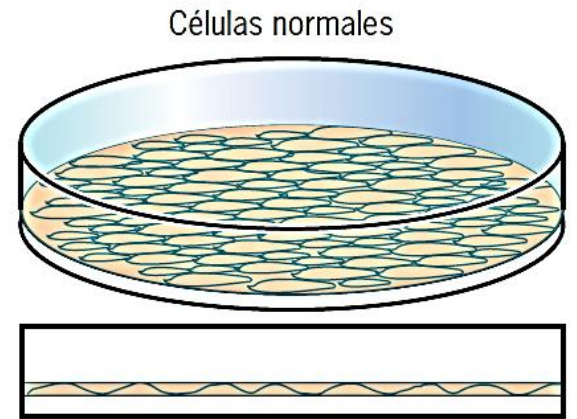
Una alternativa consiste en convertir las células normales en células cancerosas mediante sustancias carcinógenas, radiación o virus tumorales.



Ignoran las señales que inhiben el crecimiento

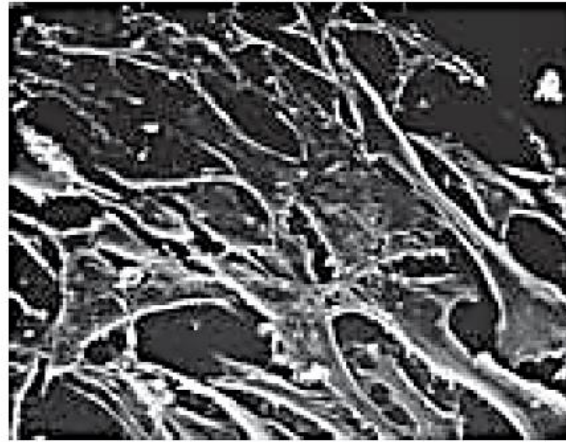


Factores de crecimiento - telomerasa

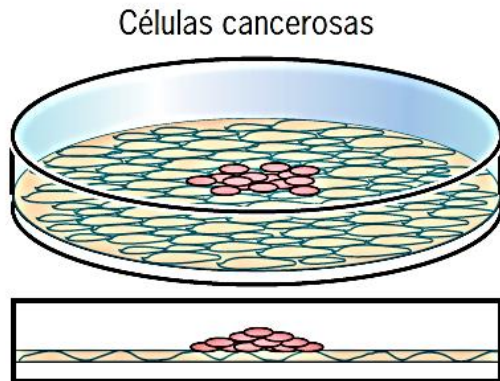


Las células normales crecen en monocapa

(a)

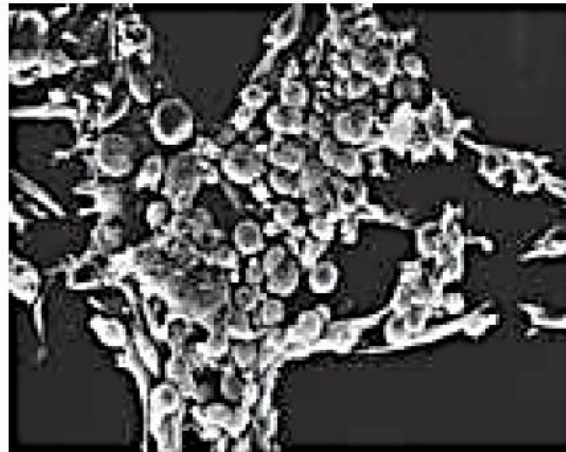


(b)



Las células cancerosas crecen en cúmulos (focos)

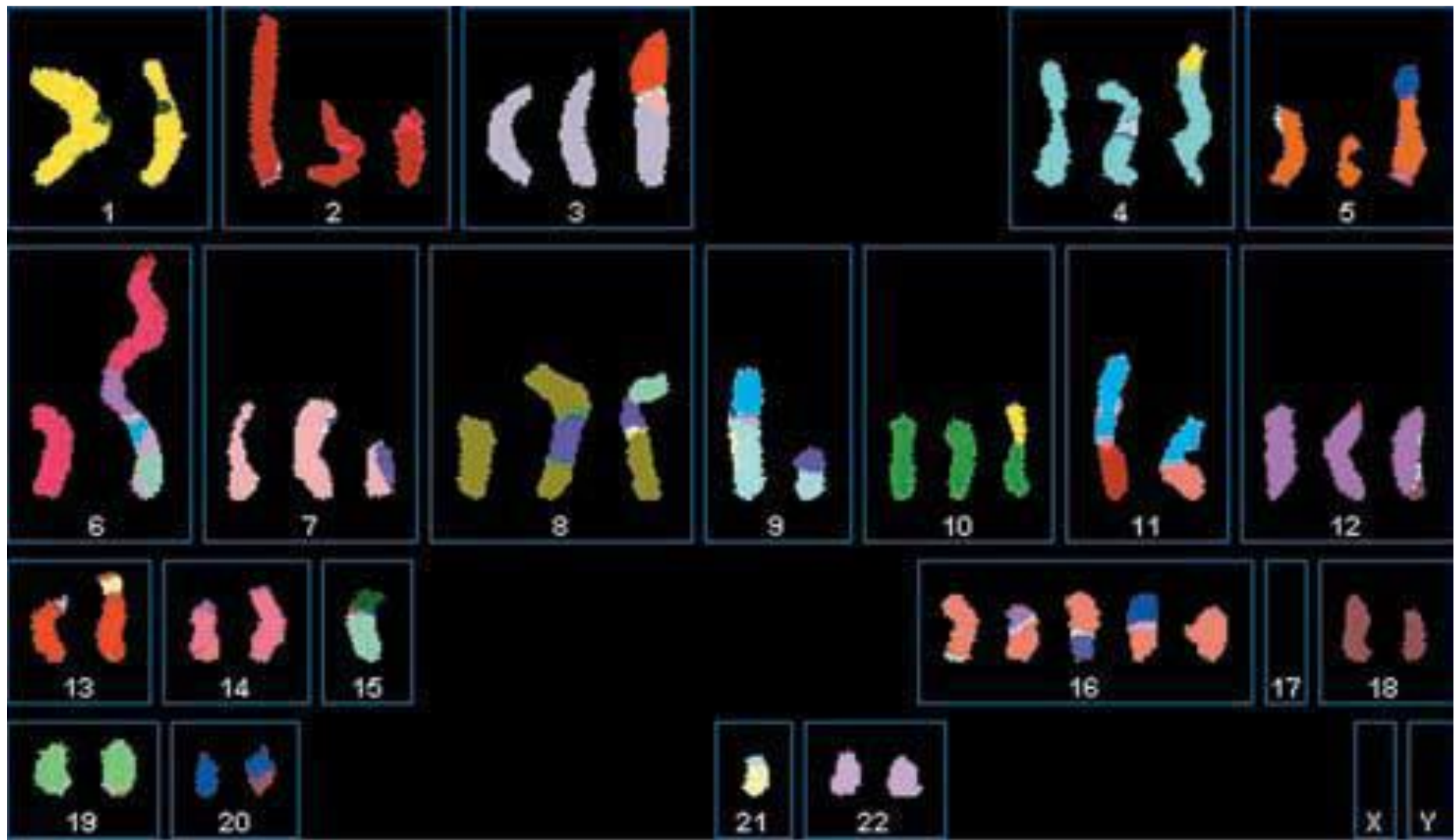
(c)



(d)

Aneuploidía

Puntos de control
formación
del huso
mitótico



Cariotipo de una célula de una línea de cáncer mamario que muestra un complemento cromosómico muy anormal. Los dos miembros de un par serían idénticos y cada cromosoma tendría un solo color continuo (como en el cariotipo de una célula normal que utiliza la misma técnica de visualización espectral). Los cromosomas de esta célula están muy alterados, como lo demuestra la presencia de cromosomas adicionales y faltantes, así como cromosomas con más de un color. Estos cromosomas multicolores reflejan la gran cantidad de **translocaciones** que ocurrieron en las generaciones celulares previas. Una célula con puntos de revisión normales en el ciclo celular y vías apoptóticas normales nunca alcanzaría un complemento cromosómico similar al observado aquí. (Cortesía de J. Davidson y Paul A. W. Edwards.)

Cáncer de mama y ovario (Mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2)

Cáncer colorrectal (Síndrome de Lynch - hereditario no poliposo)
(Poliposis adenomatosa familiar – FAP)

Cáncer de próstata (Puede tener antecedente hereditario)

Cáncer de páncreas y melanoma

Células cancerosas
dependen de vías metabólicas
anaeróbicas como glucólisis
y fermentación



Efecto *Warburg*
Ambiente hipóxico
Metabolitos: nt – aa
Resistencia a la muerte celular
Mutaciones en genes de regulación del metabolismo
Activación de oncogenes

Las Causas del Cáncer (1775, Percivall Pott)



sustancias carcinógenas (hollín)

Virus tumorales de DNA y virus tumorales de RNA

Ciertos linfomas gástricos se vinculan con la infección crónica por la bacteria residente del estomago *Helicobacter pylori*, que también es la causante de úlceras.

Datos recientes sugieren que muchos de estos cánceres vinculados con infecciones en realidad son causados por la inflamación crónica inducida por la presencia del **patógeno**. La enteropatía inflamatoria (*inflammatory bowel disease*, IBD), que también se caracteriza por inflamación crónica, se ha relacionado con mayor riesgo de cáncer de colon.

Algunos ejemplos de líneas celulares de cáncer que se utilizan comúnmente en la investigación son:

HeLa: Células de cáncer cervical que fueron las primeras células humanas “inmortalizadas” y son ampliamente utilizadas en investigación.

MCF-7: Células de cáncer de mama que ayudan a estudiar la biología del cáncer de mama y la eficacia de tratamientos hormonales.

A549: Células de cáncer de pulmón que se utilizan para investigar el cáncer de pulmón y probar nuevos fármacos.



Los tumores sólidos mas comunes (como los de mama, colon, próstata y pulmón) surgen en tejidos epiteliales que de manera normal experimentan un nivel relativamente alto de división celular.



Canadian Space
Agency

Agence spatiale
canadienne

Reduced ossification caused by 3D simulated microgravity exposure is short-term in larval zebrafish

Juan D. Carvajal-Agudelo ^a, Jordan Eaton ^{a b}, Tamara A. Franz-Odenaal ^a  



National Library of Medicine
National Center for Biotechnology Information

Log in

Save

Email

Send to

Display options 

> [Environ Monit Assess.](#) 2017 Sep 25;189(10):520. doi: 10.1007/s10661-017-6231-9.

Genotoxic effects and gene expression in *Danio rerio* (Hamilton 1822) (Cypriniformes: Cyprinidae) exposed to mining-impacted tributaries in Manizales, Colombia

Paula A Ossa-López ¹, Gabriel J Castaño-Villa ², Fredy A Rivera-Páez ³

FULL TEXT LINKS



ACTIONS

“ Cite

📖 Collections

Apesar de la gran cantidad de estudios, aún no se conocen con certeza las causas de la mayoría de los cánceres humanos.

La importancia de los factores ambientales (p. ej., la dieta) se advierte con más claridad en los estudios con hijos de parejas que migraron de Asia a Estados Unidos o Europa.

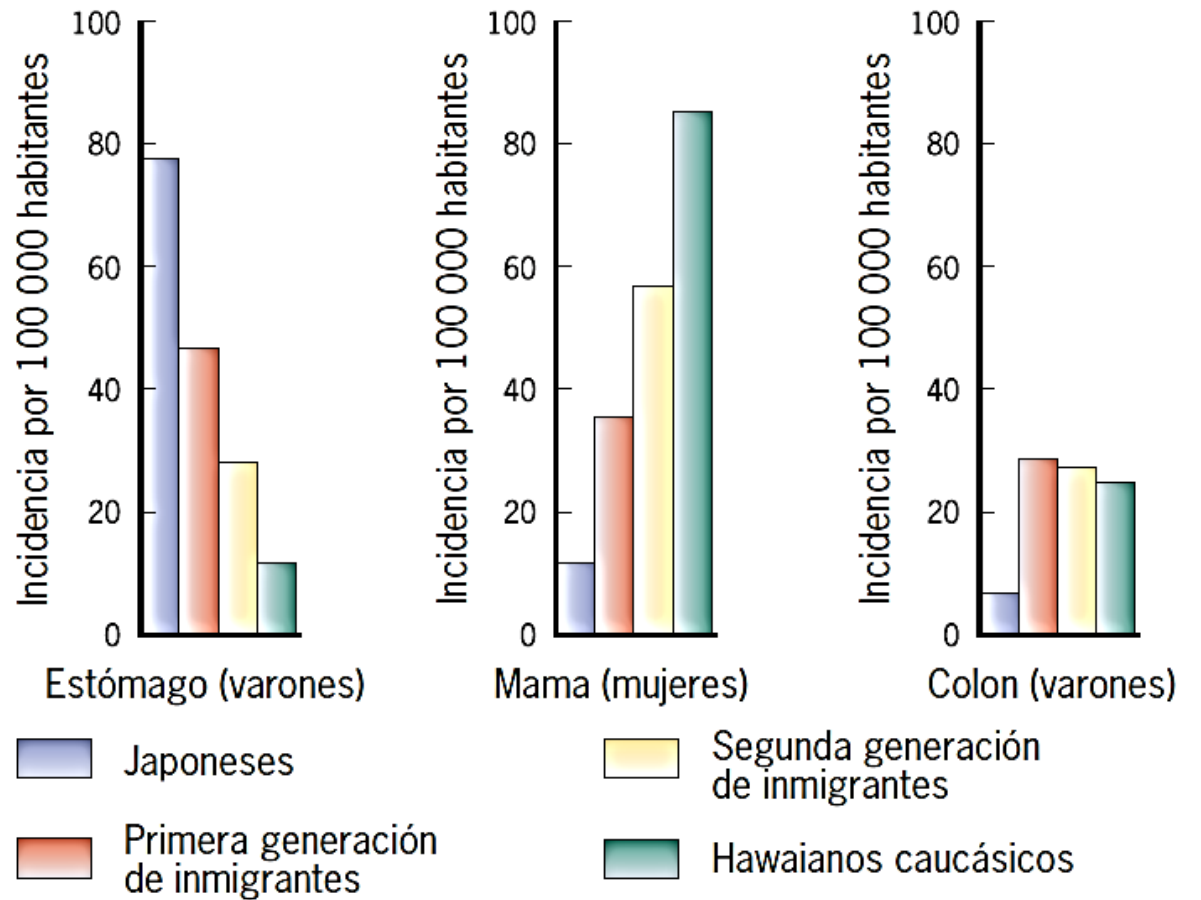


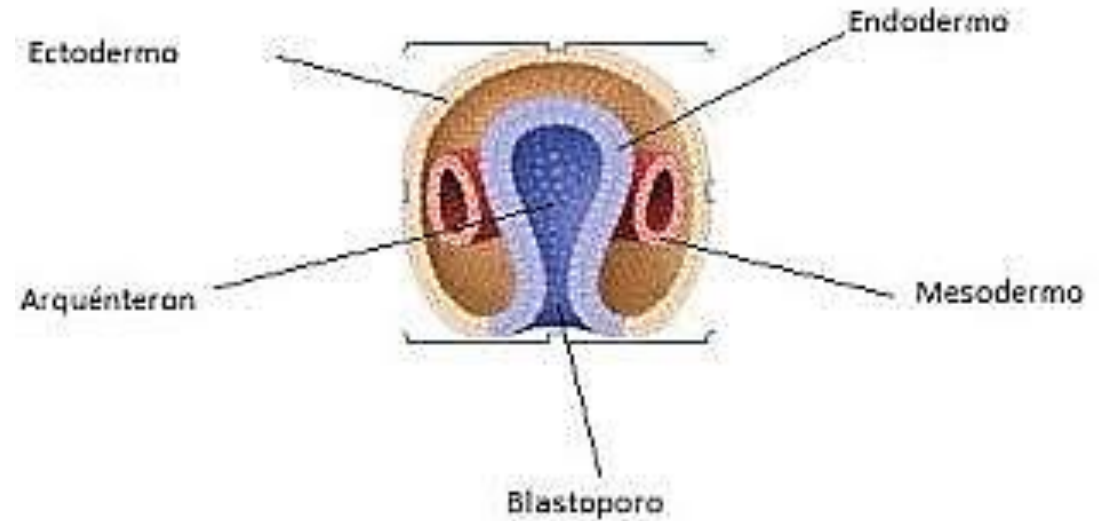
FIGURA 16-6 Incidencia cambiante de cáncer en personas de ascendencia japonesa después de la inmigración a Hawaii. La incidencia de cáncer estomacal declina, mientras que la del de mama y colon aumenta. Sin embargo, de los tres tipos de cáncer, sólo el de colon ha alcanzado tasas equivalentes a las de los hawaianos caucásicos en la segunda generación. (TOMADA DE L. N. KOLONEL, ET AL., REIMPRESA CON AUTORIZACIÓN DE NATURE REVS. CANCER 4:3, 2004; © 2004, MACMILLAN MAGAZINES LTD.)

Las células de tejidos como mama, colon, próstata, pulmón, sangre pueden clasificarse de manera aproximada en tres grupos:

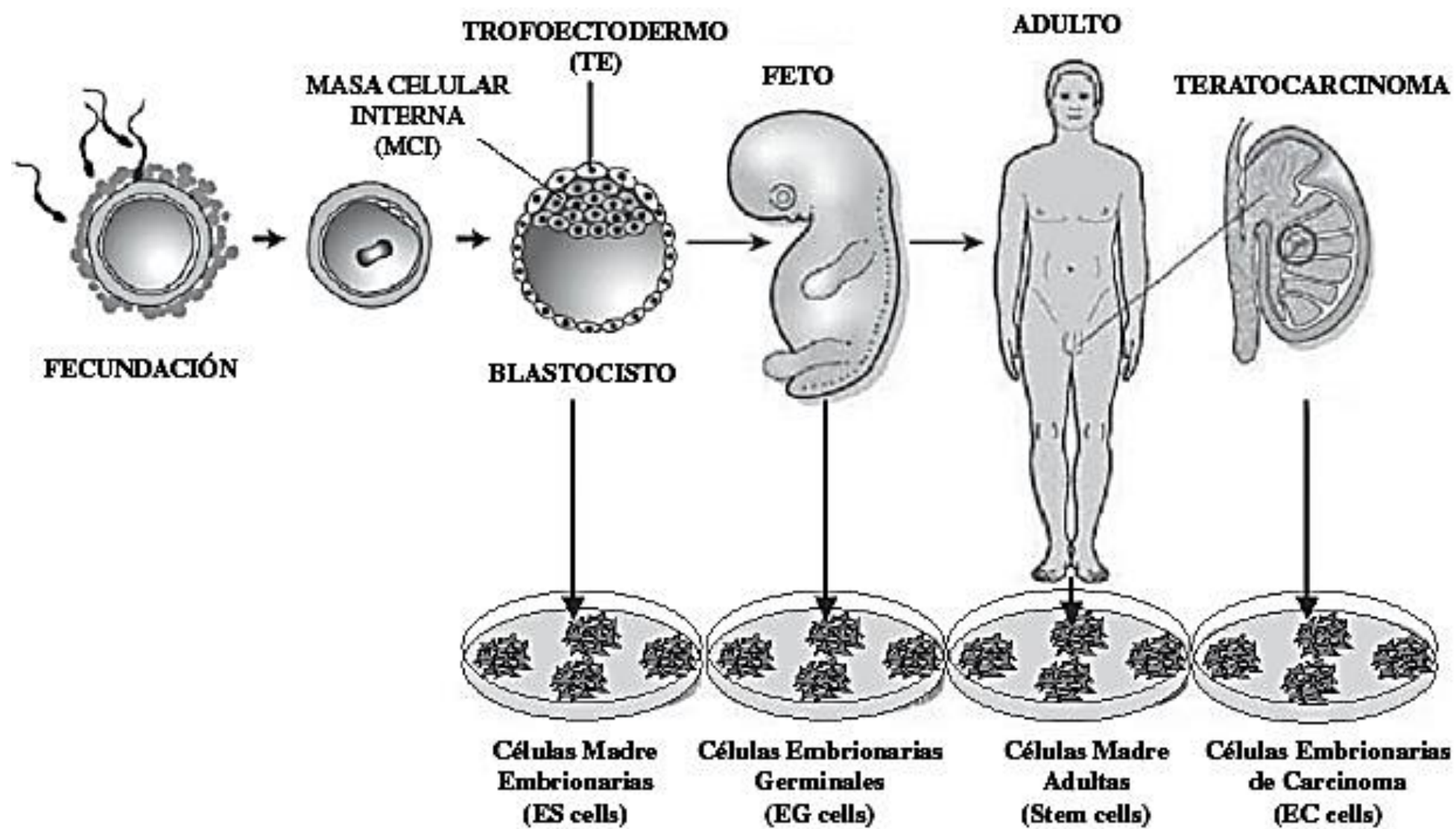
a) células madre, con potencial de proliferación ilimitado, que tienen la capacidad de producir mas células iguales, y dar origen a todas las células del tejido.

b) células progenitoras, que se derivan de células madre y poseen capacidad limitada de proliferar, y

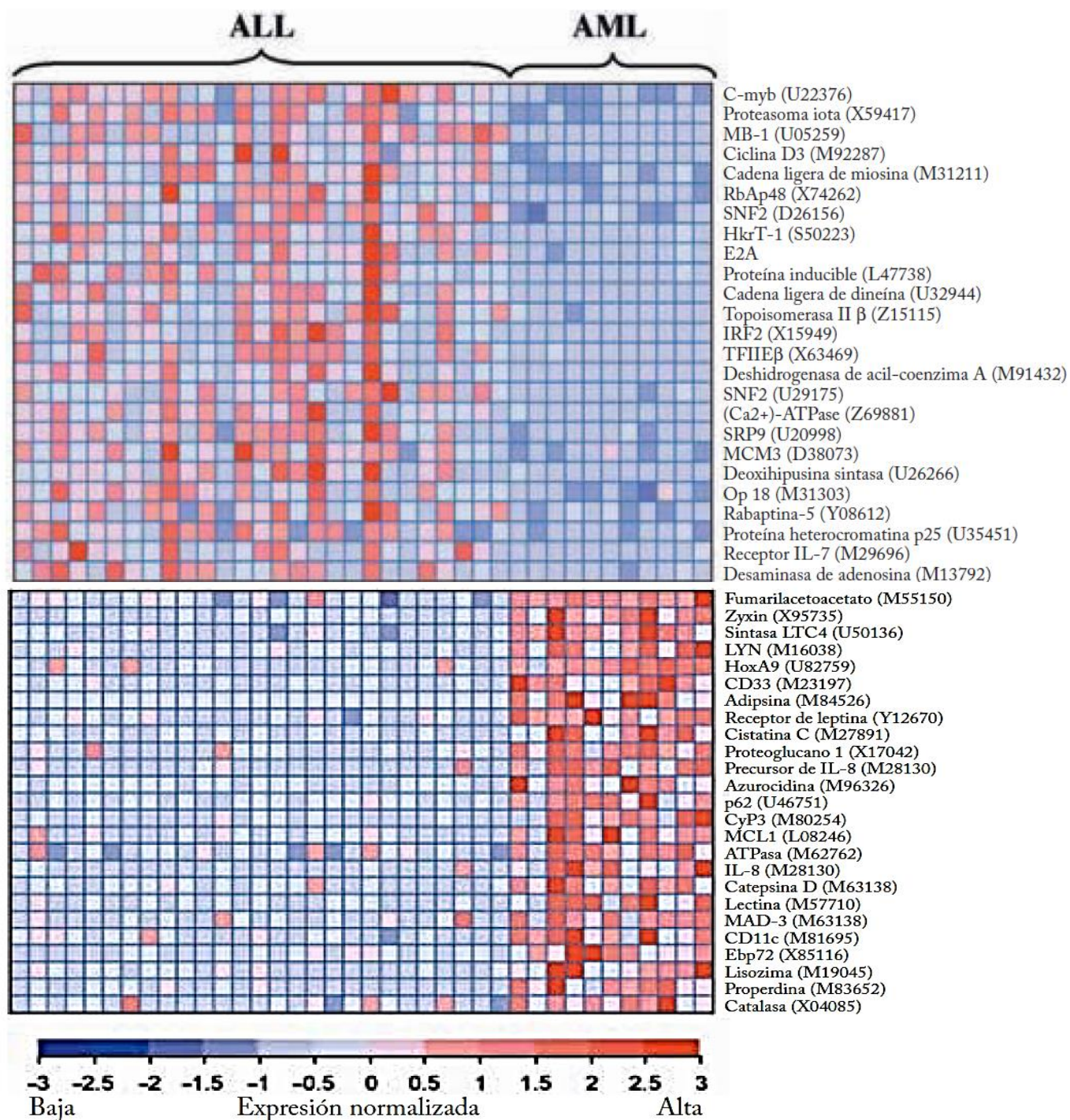
c) los productos finales diferenciados del tejido, que por lo general han perdido la capacidad de dividirse.



Gastrulación



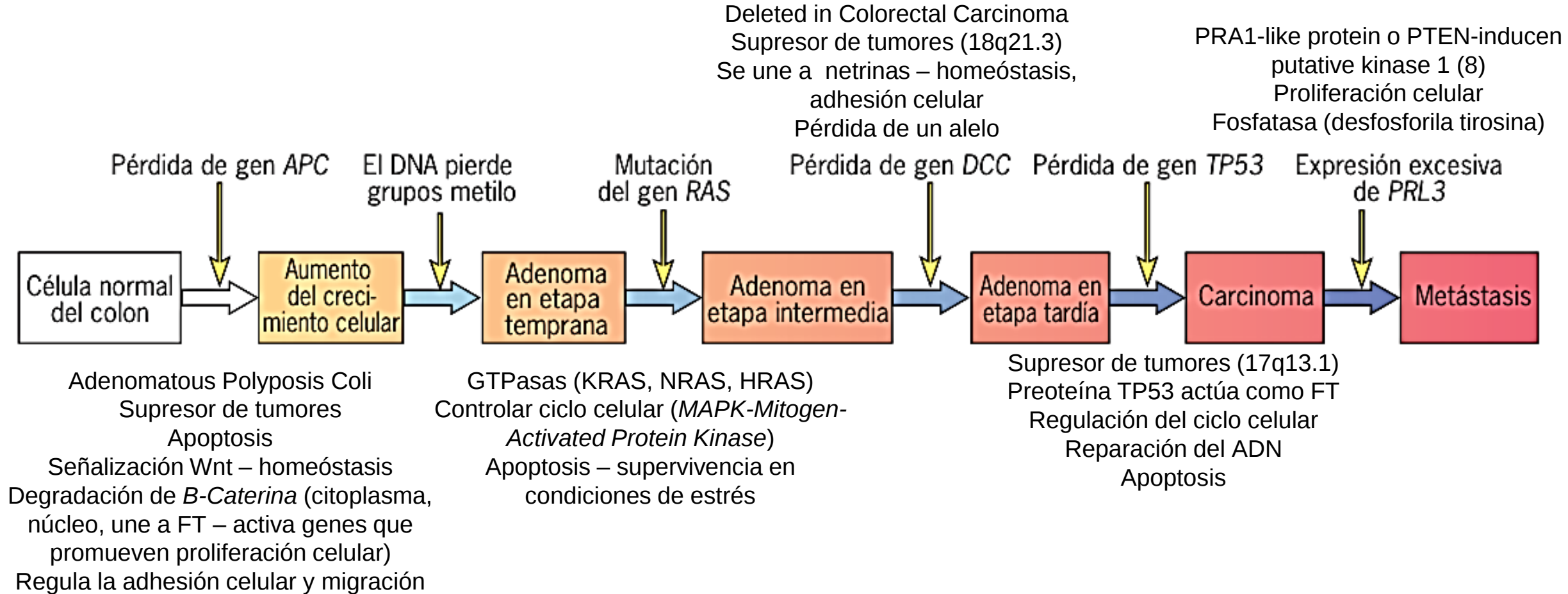
Modificada de Donovan y Gearhar, 2001.



Perfil de expresión génica que distingue dos tipos de leucemia.

Cada columna representa los datos de una muestra (paciente) diferente. Las columnas de la izquierda muestran los perfiles de expresión de personas con **leucemia linfoblástica aguda (ALL)**, mientras que las columnas de la derecha señalan los perfiles de expresión de individuos con **leucemia mieloide aguda (AML)**. Resulta evidente que los genes del cuadro superior se expresan con un nivel mucho mayor en los sujetos con ALL, mientras que los genes del cuadro inferior se expresan en un nivel mucho mas alto en pacientes con AML. (Los genes incluidos en la fi gura se eligieron por estas diferencias en la expresión entre ambas enfermedades.) (Tomada de T. R. Golub et al., Science 286:534, 1999; c 1999 American Association for the Advancement of Science.)

Alteración de varios genes



No invade ni metastatiza

Grandes categorías:

Genes supresores de tumores y oncogenes.

- 1960 (modelo murino). Los genes supresores de tumores (neoplasias) actúan como frenos celulares, codifican proteínas que restringen el crecimiento celular y previenen la transformación maligna de las células.
- 1976 (virus tumorales, sarcoma aviar: *src* – aviar tejido conectivo). Los oncogenes codifican proteínas que promueven la pérdida del control de crecimiento y la conversión de una célula a su estado maligno.
oncogén no era un gen vírico, sino un gen celular que se había incorporado en el genoma viral durante una infección previa.

La mayoría de los oncogenes actúa como aceleradores de la proliferación celular, pero también tienen otras funciones.

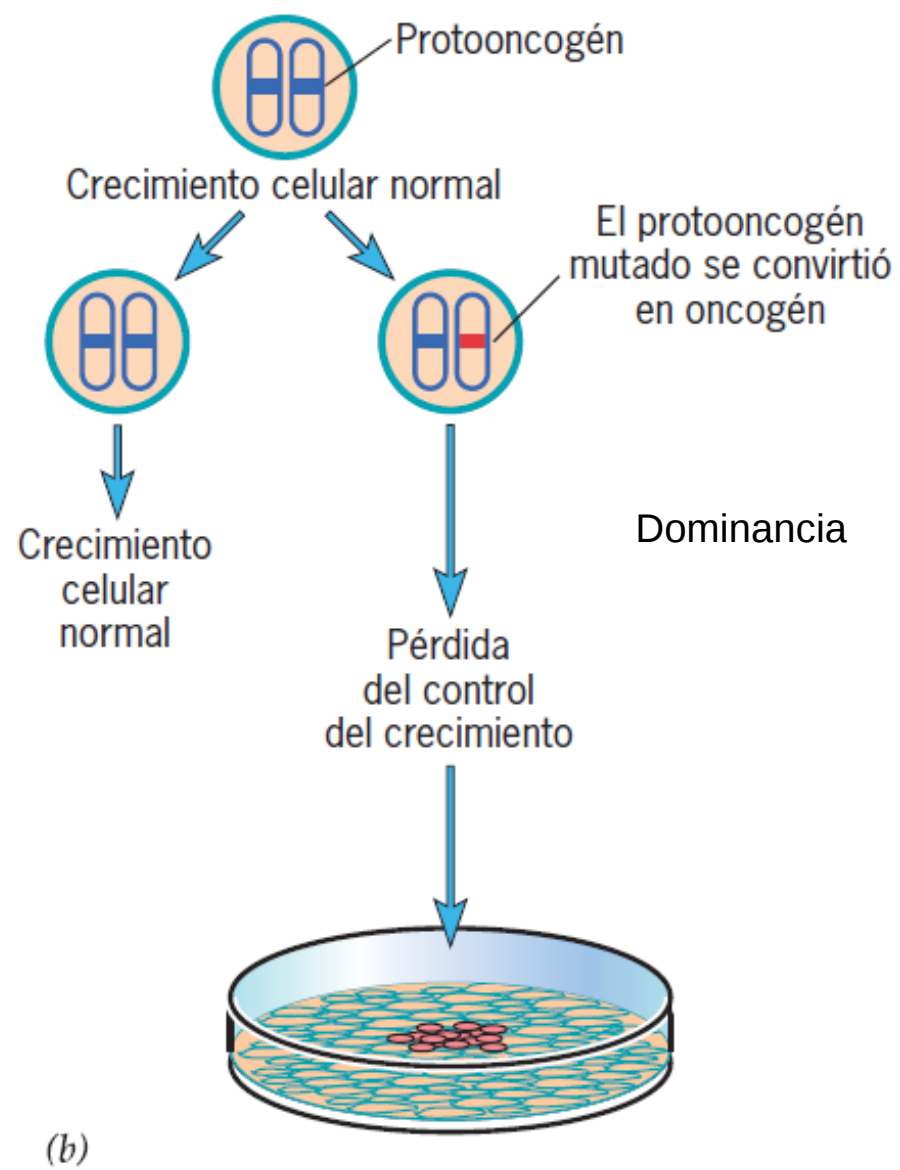
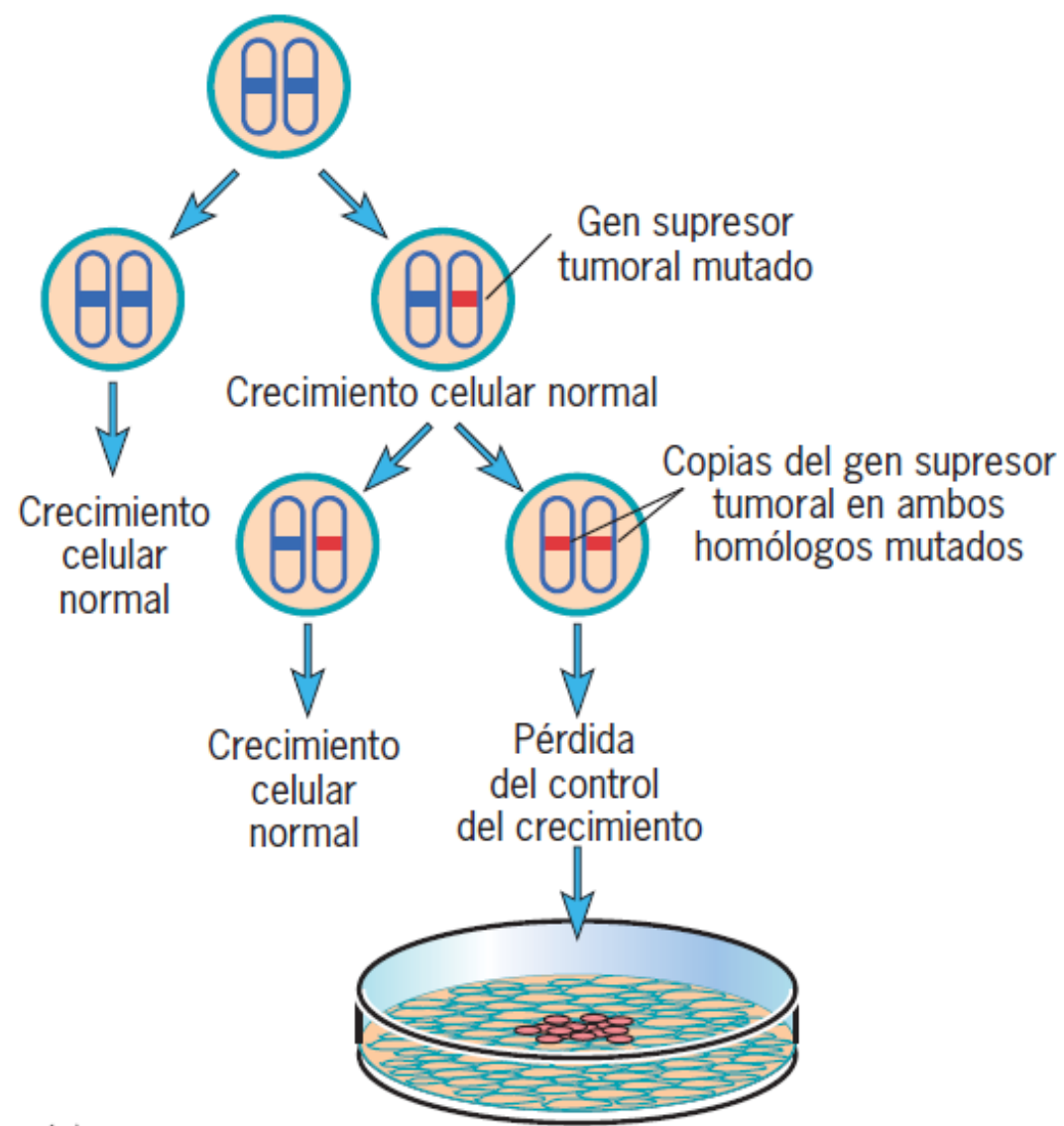
Inestabilidad genética, apoptosis - metástasis

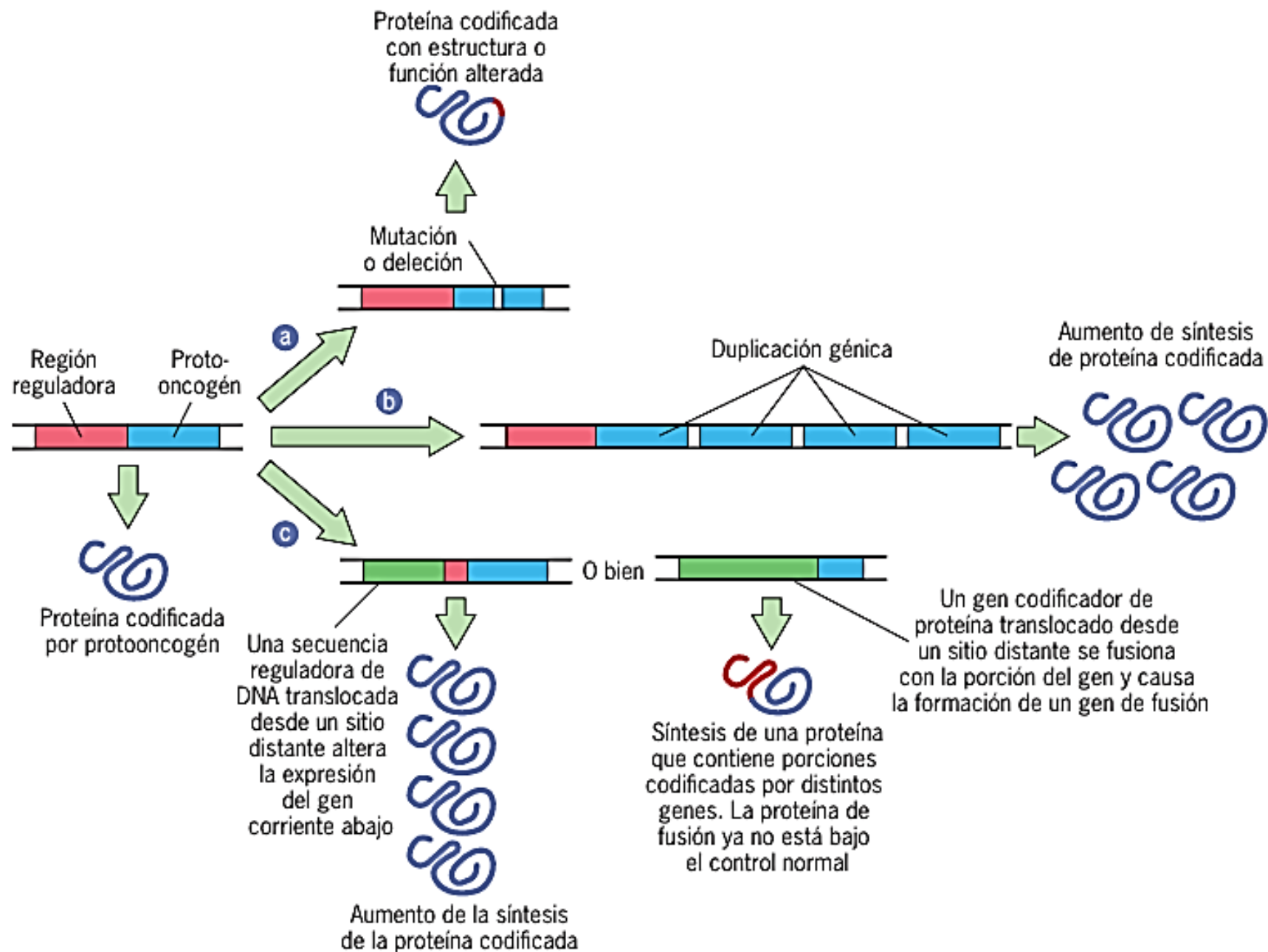
Protooncogén

codifican proteínas que tienen varias funciones en las actividades normales de la célula.

Los protooncogenes pueden convertirse en oncogenes (activarse) por varios mecanismos:

- Mutación
- Duplicarse
- Puede haber un nuevo ordenamiento cromosómico que mueva una secuencia de DNA distante en el genoma hasta quedar próxima al gen, lo que modifica la expresión del gen o la naturaleza del producto génico.



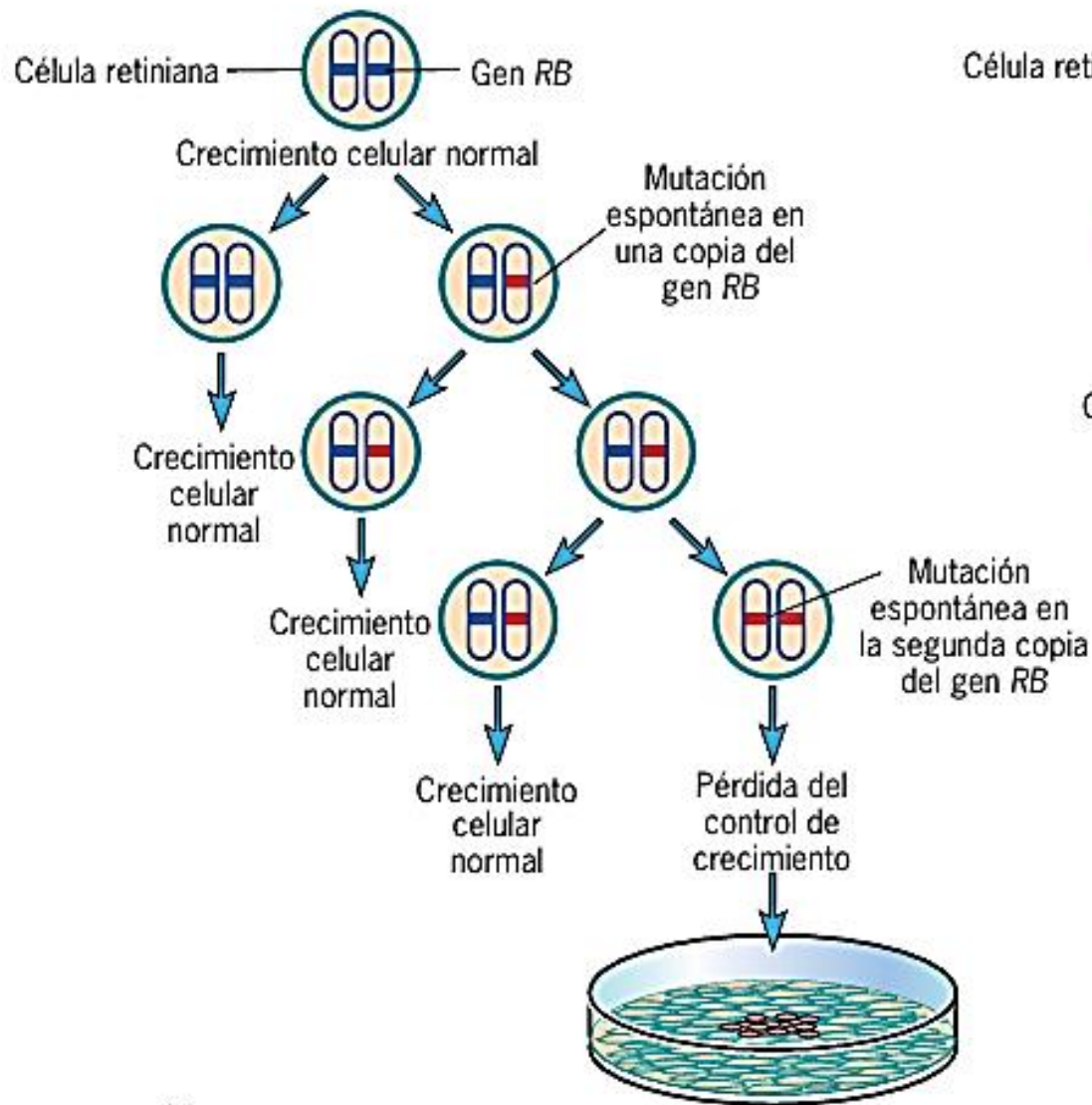


Activación de un protooncogén a un oncogén.

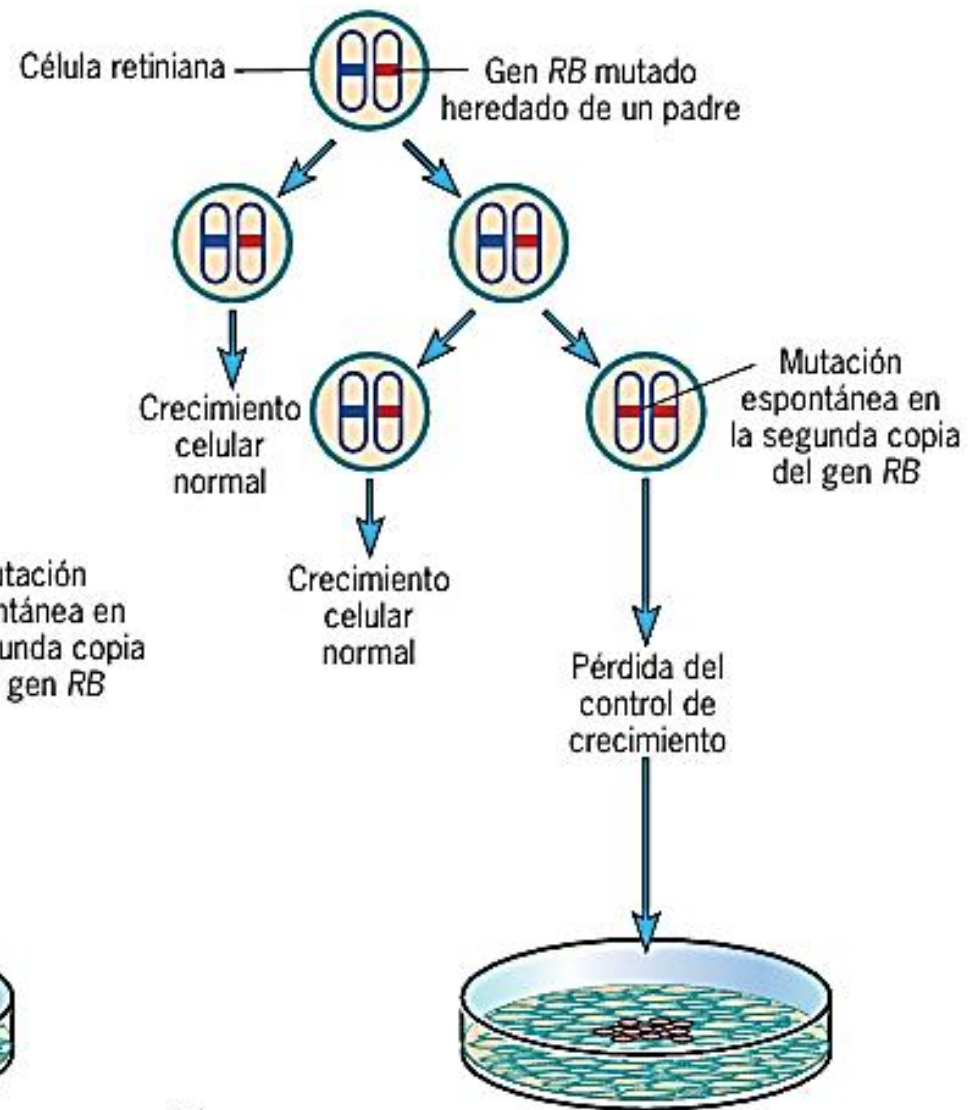
Cuadro 16-1

Genes supresores de tumores

Gen	Tumor primario	Función propuesta	Síndrome heredado
<i>APC</i>	Colorrectal	Se une con la catenina beta y actúa como factor de transcripción	Poliposis adenomatosa familiar
<i>ARF</i>	Melanoma	Activación de p53 (antagonista de MDM2)	Melanoma familiar
<i>BRCA1</i>	Mamario	Reparación de DNA	Cáncer mamario familiar
<i>MSH2, MLH1</i>	Colorrectal	Reparación de discrepancia	HNPCC
<i>E-Cadherina</i>	Mamario, colónico, etc.	Molécula de adhesión celular	Cáncer gástrico familiar
<i>INK4a</i>	Melanoma, pancreático	Inhibidor de p16:Cdk p14 ^{ARF} : estabiliza a p53	Melanoma familiar
<i>NF1</i>	Neurofibromas	Activa la GTPasa de Ras	Neurofibromatosis tipo 1
<i>NF2</i>	Meningiomas	Vincula la membrana con el citoesqueleto	Neurofibromatosis tipo 2
<i>p16 (MTS1)</i>	Melanoma	Inhibidor de Cdk	Melanoma familiar
<i>TP53</i>	Sarcomas, linfomas, etc.	Factor de transcripción (ciclo celular y apoptosis)	Síndrome de Li-Fraumeni
<i>PTEN</i>	Mamario, tiroideo	Fosfatasa PIP ₃	Enfermedad de Cowden
<i>RB</i>	Retiniano	Se une con E2F (regulación de transcripción en el ciclo celular)	Retinoblastoma
<i>VHL</i>	Renal	Elongación y degradación proteica	Síndrome de von Hippel-Lindau
<i>WT1</i>	Tumor de Wilms renal	Factor de transcripción	Tumor de Wilms

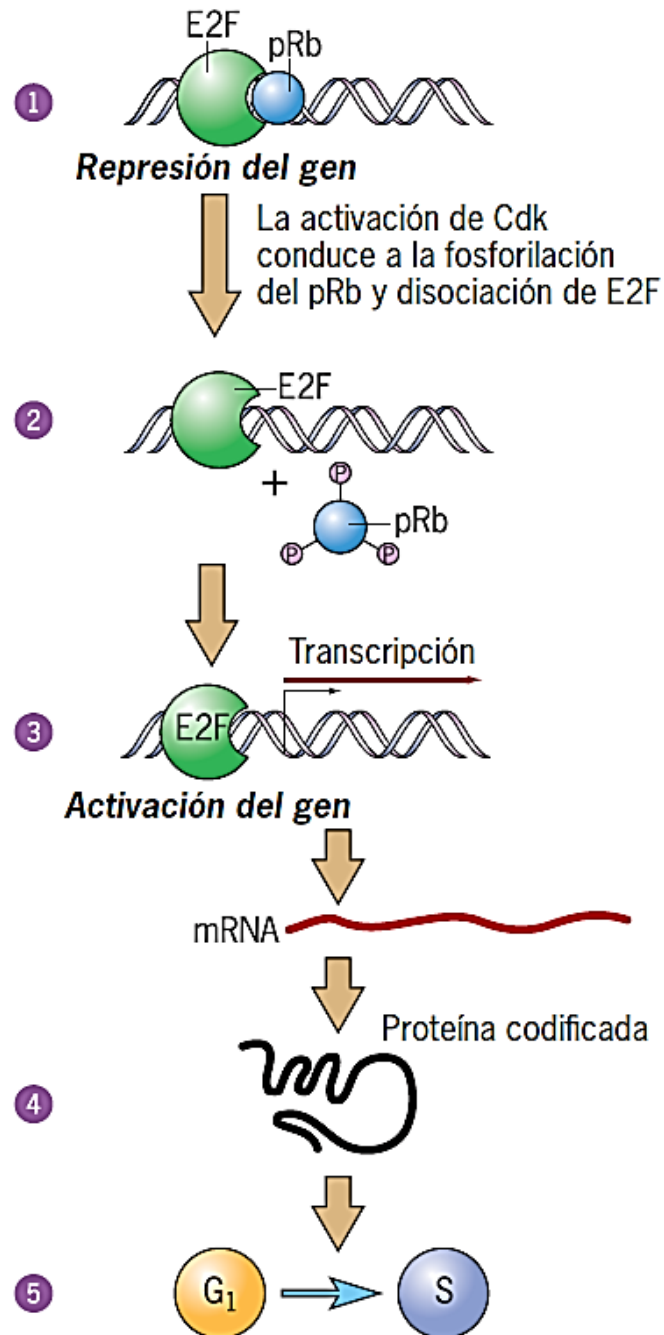


(a)



(b)

Mutaciones en el gen RB que pueden conducir al retinoblastoma. a) En casos esporádicos (no familiares) de la enfermedad, un individuo comienza su vida con dos copias normales del gen RB en el cigoto y el retinoblastoma se desarrolla sólo en los raros sujetos en los que una célula retiniana determinada acumula mutaciones independientes en ambos alelos del gen. b) En los casos familiares (hereditarios) de la enfermedad, una persona comienza su vida con un alelo anormal del gen RB, casi siempre una delección. Por lo tanto, todas las células de la retina tienen por lo menos uno de sus genes RB sin función. Si el otro alelo RB en una célula retiniana se desactiva, las más de las veces como resultado de una mutación puntual, esa célula da origen a un tumor retiniano



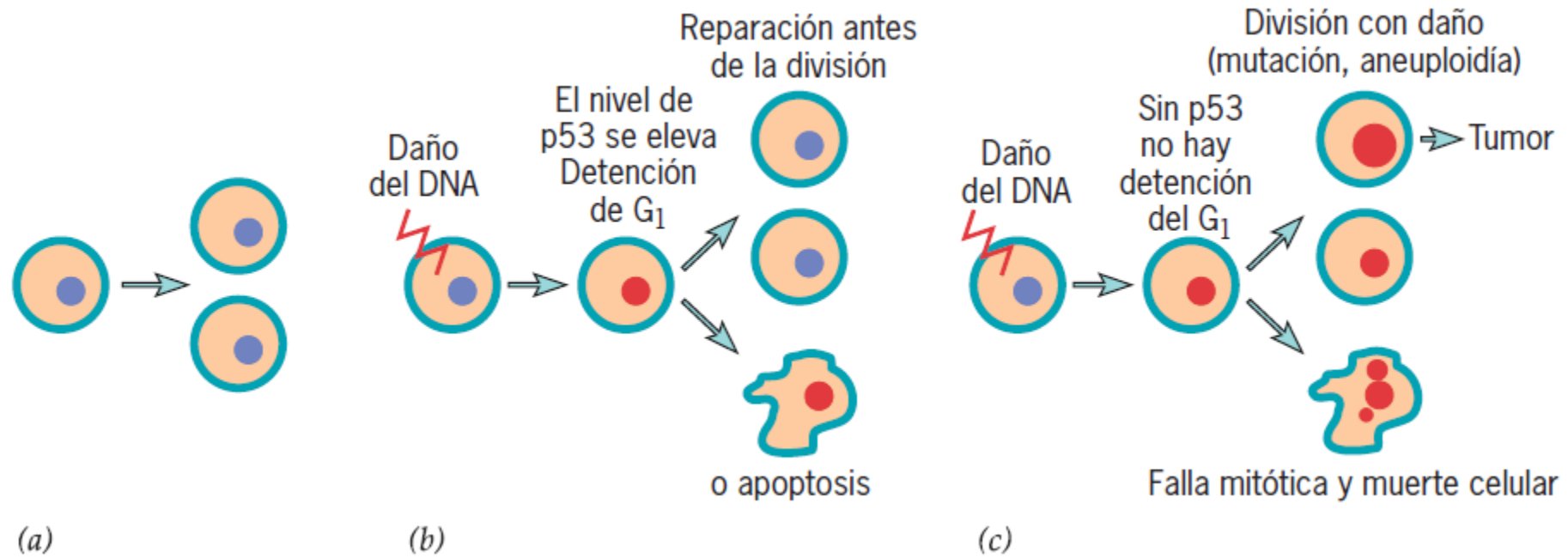
El papel de pRb en el control de la transcripción de genes necesarios para la progresión del ciclo celular. Durante la mayor parte de G₁, la pRb no fosforilada se une con la proteína E2F. El complejo E2F-pRb se une con sitios reguladores en las regiones promotoras de muchos genes implicados en la progresión del ciclo celular y actúa como represor transcripcional que bloquea la expresión génica.

Es probable que la represión implique la metilación de la lisina 9 o la histona H3 que modula la configuración de la cromatina.

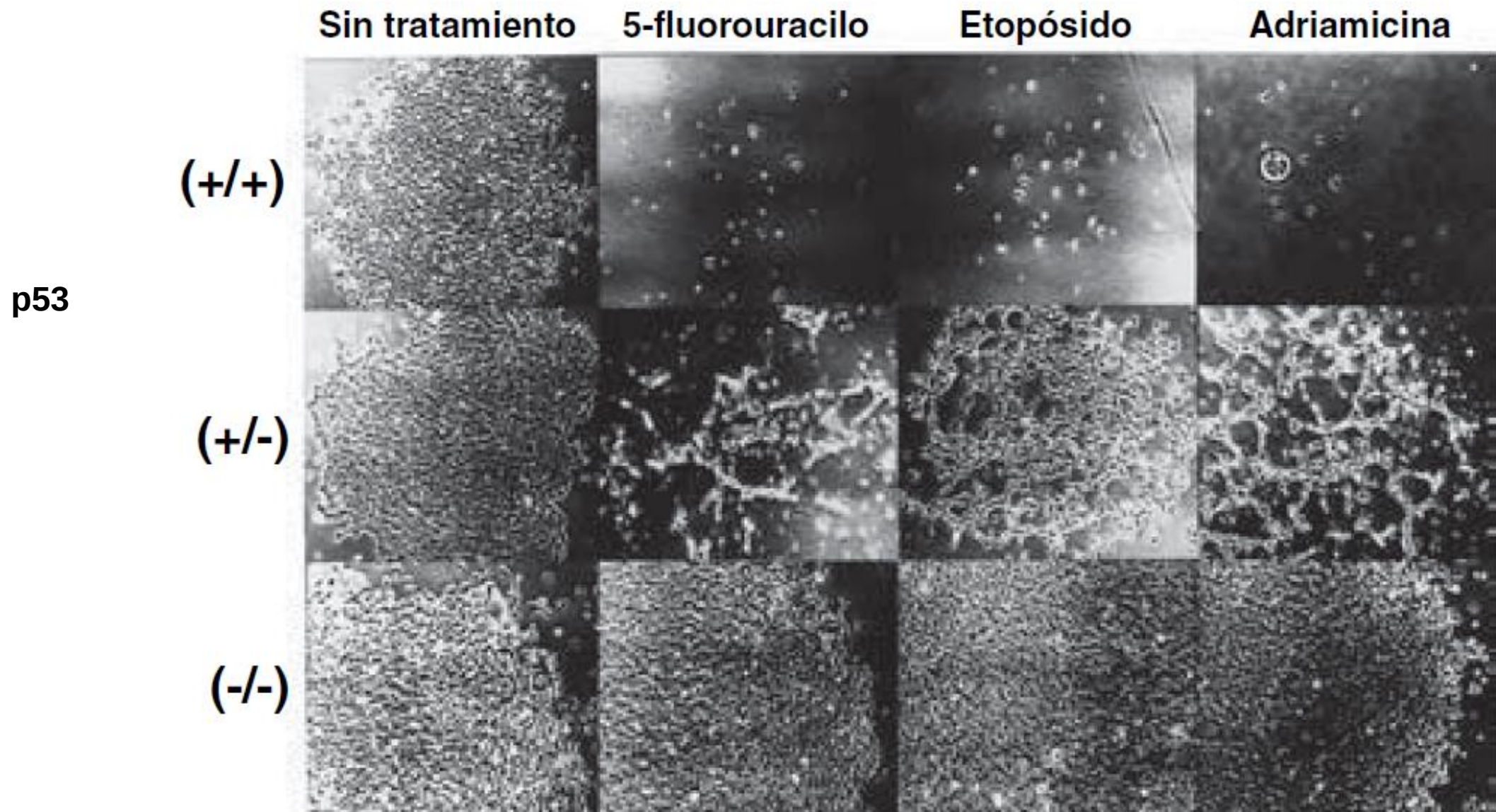
La activación de la cinasa dependiente de ciclina (Cdk) conduce a la fosforilación de pRb, la cual ya no puede unirse con la proteína E2F (2).

La pérdida de la pRb convierte a la E2F unida con DNA en un activador de la transcripción, lo que conduce a la expresión de los genes que se regulan (3).

El mRNA se traduce en proteínas (4) necesarias para la progresión de las células de G₁ a la fase S del ciclo celular (5).



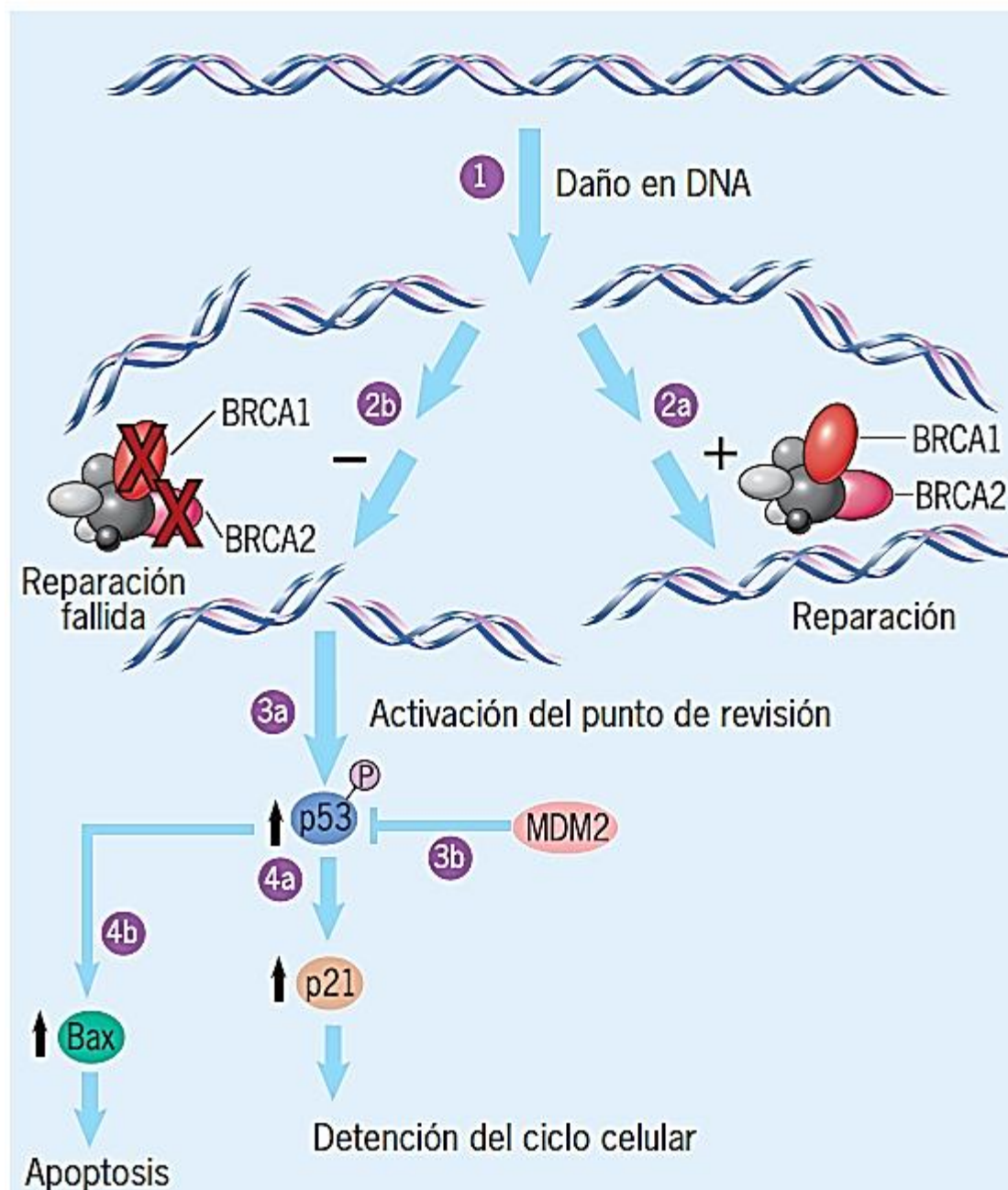
Un modelo de la función de p53.



Demostración experimental del papel de p53 en la supervivencia de las células tratadas con agentes quimioterápicos. Las células se cultivaron a partir de ratones. Fármacos – quimioterapia: Inhibe ADN-ARN, enzima timina. Topoisomerasa II. Intercalante y radicales libres. (Tomada de Scott W. Lowe, H. E. Ruley, T. Jacks y D. E. Housman, Cell 74:959, 1993; con autorización de Cell Press.

G1-G2

S

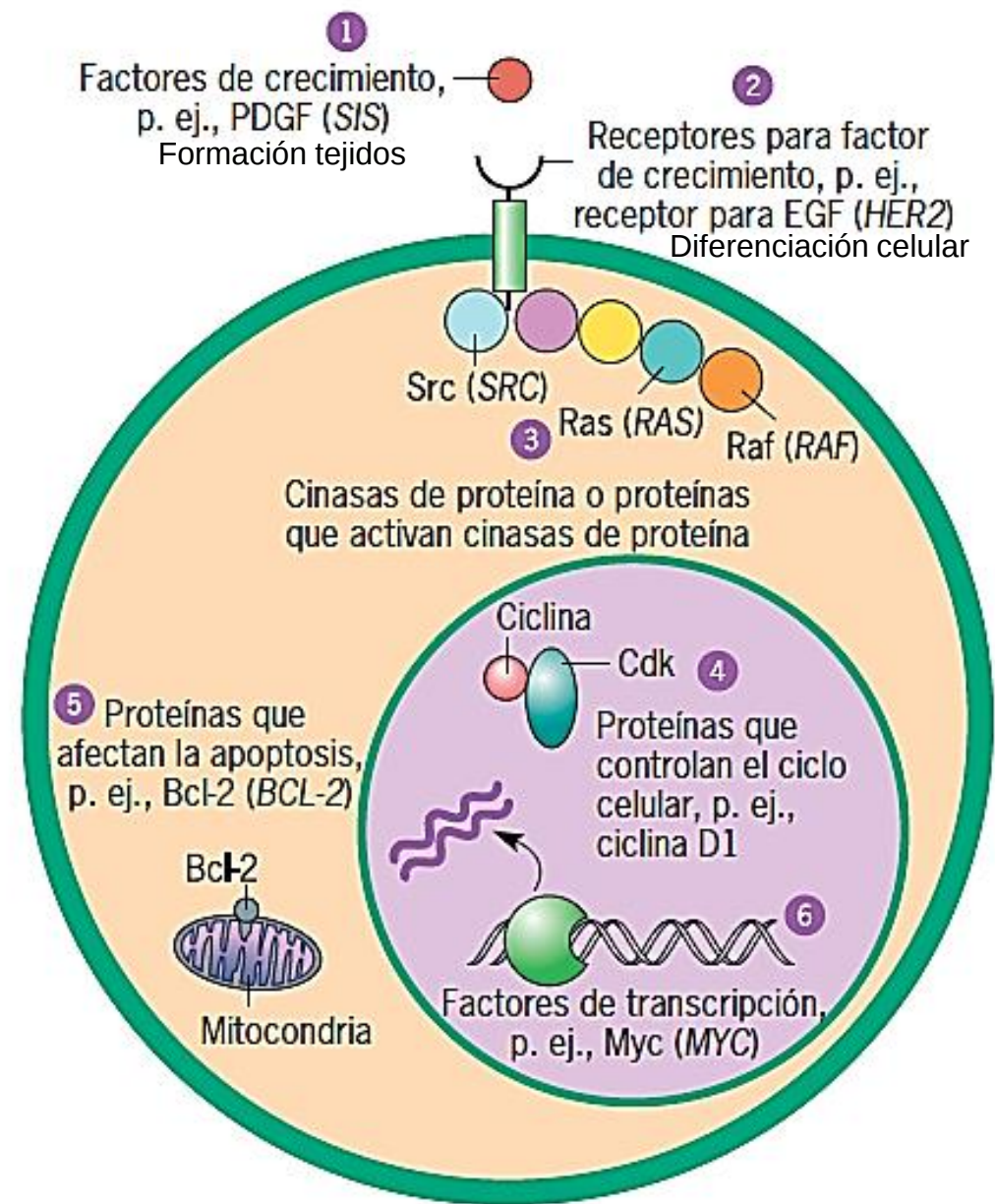


El daño en el DNA inicia la actividad de varias proteínas codificadas por genes supresores tumorales y protooncogenes.

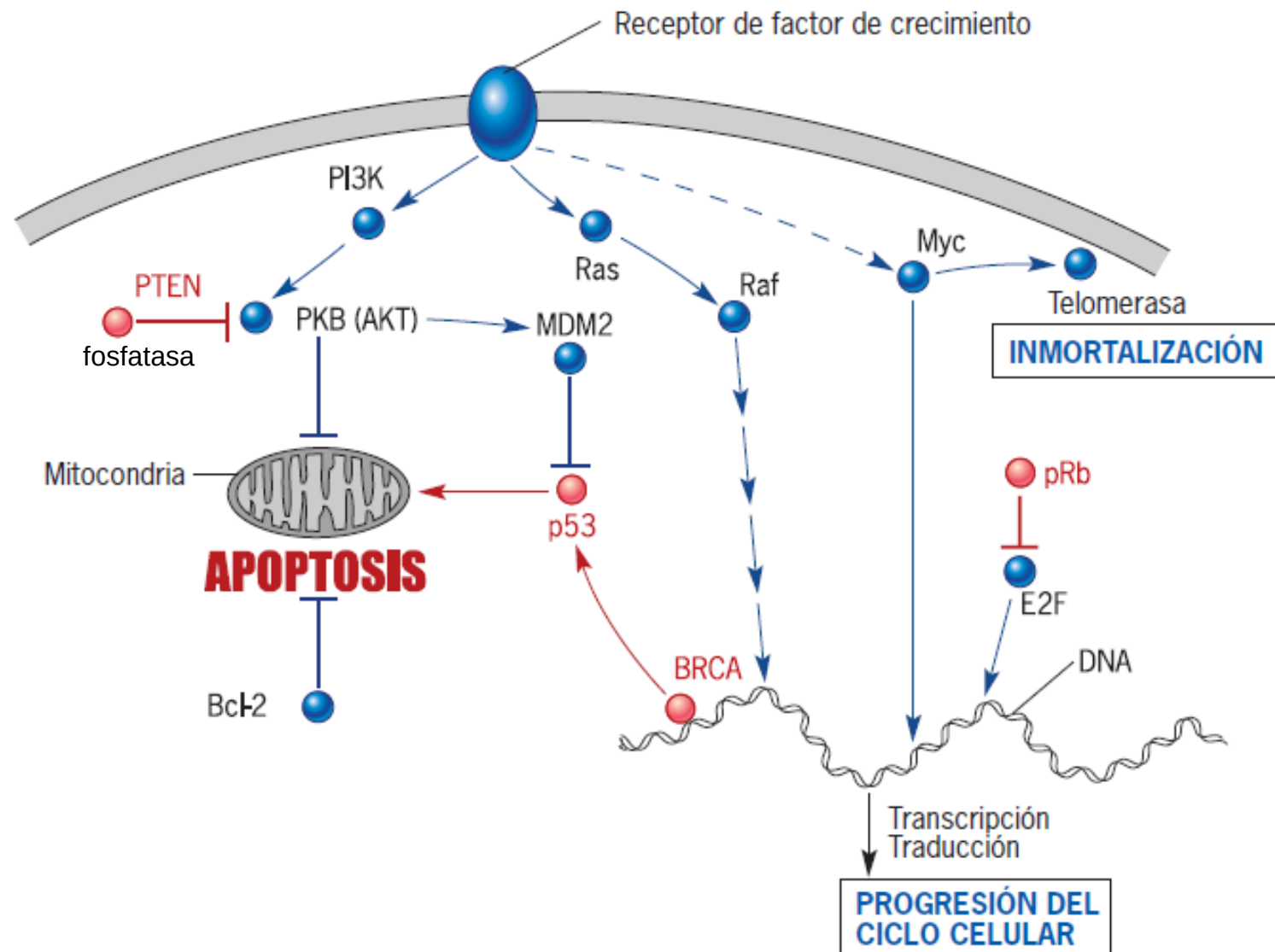
Cuadro 16-2

Protooncogenes y tumores humanos: algunas referencias consistentes

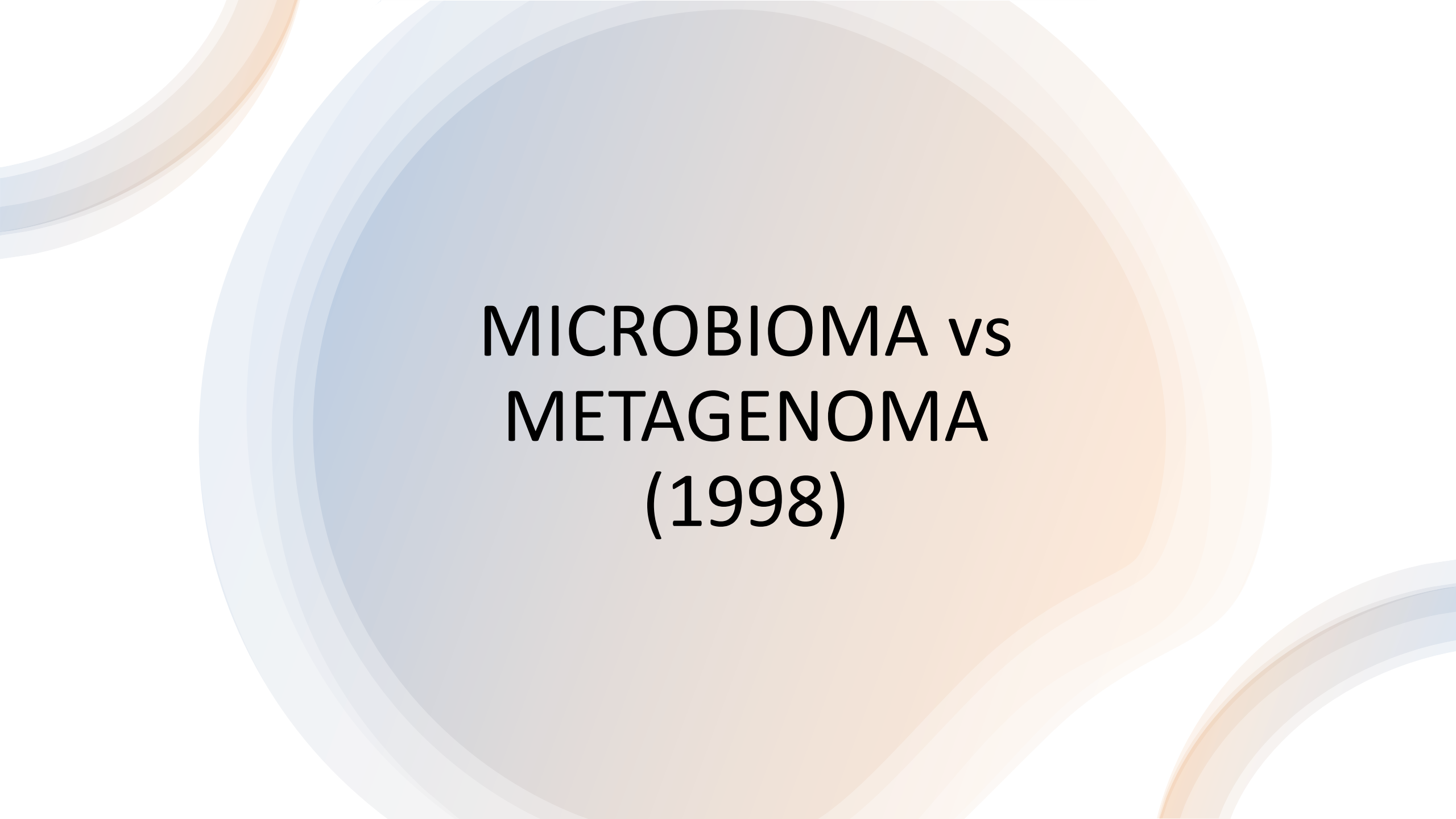
Protooncogén	Neoplasia(s)	Lesión
<i>ABL</i>	Leucemia mielógena crónica	Translocación
<i>BCL-2</i>	Linfoma de células B	Translocación
<i>CYCD1</i>	Carcinoma mamario	Translocación
<i>CDK4</i>	Sarcomas	Amplificación
<i>ERBB</i>	Carcinoma de células escamosas; astrocitoma	Amplificación
<i>NEU/HER2</i>	Adenocarcinoma de mama, ovario y estómago	Amplificación
<i>GIP</i>	Carcinoma de ovario y glándula suprarrenal	Mutaciones puntuales
<i>GSP</i>	Adenoma de glándula hipófisis; carcinoma de tiroides	Mutaciones puntuales
<i>MYC</i>	Linfoma de Burkitt Carcinoma de pulmón, mama y cuello uterino	Translocación Amplificación
<i>L-MYC</i>	Carcinoma de pulmón	Amplificación
<i>N-MYC</i>	Neuroblastoma, carcinoma pulmonar de células pequeñas	Amplificación
<i>H-RAS</i>	Carcinoma del colon, pulmón y páncreas; melanoma	Mutaciones puntuales
<i>K-RAS</i>	Leucemia mieloide aguda y linfoblástica; carcinoma tiroideo; melanoma	Mutaciones puntuales
<i>N-RAS</i>	Carcinoma de vías genitourinarias y tiroides; melanoma	Mutaciones puntuales
<i>RET</i>	Carcinoma de tiroides	Reordenamiento
<i>TRK</i>	Carcinoma de tiroides	Reordenamiento

Fuente: Tomado de J. M. Bishop, *Cell* 64:236, 1991, con autorización de Cell Press.

Esquema que resume los tipos de proteínas codificadas por los protooncogenes.



Resumen de varias de las vías de señalización implicadas en la carcinogénesis.



MICROBIOMA vs METAGENOMA (1998)

Microbiome

Microbiota



+ “Theatre of activity”

Microbial structural elements

Proteins/
peptides

Lipids

Poly-
sacharides

Nucleic acids
structural DNA/RNA

mobile genetic elements
incl. viruses/phages relic DNA

Internal/external structural elements

Environmental
conditions

Microbial metabolites

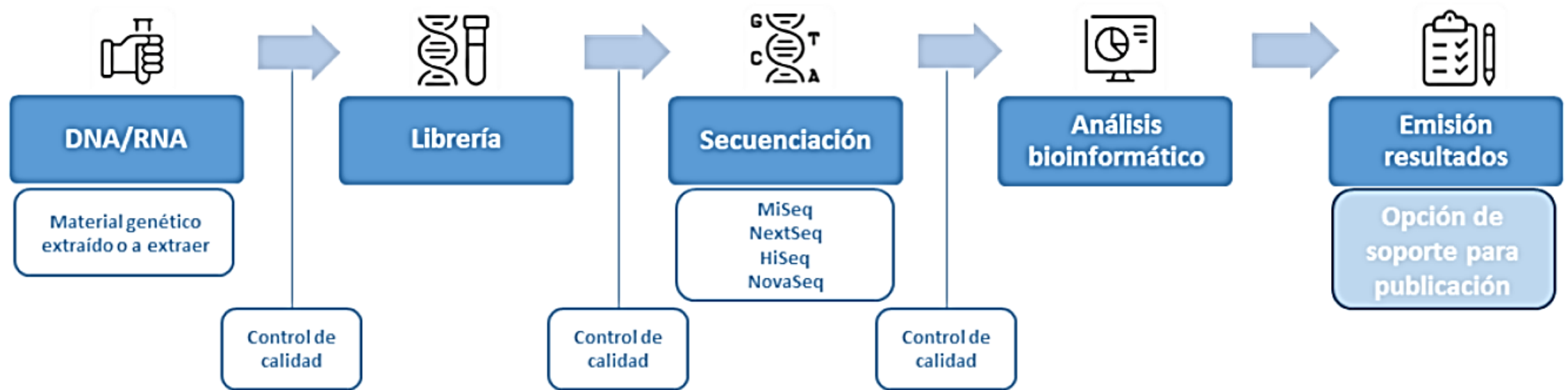
Signalling
molecules

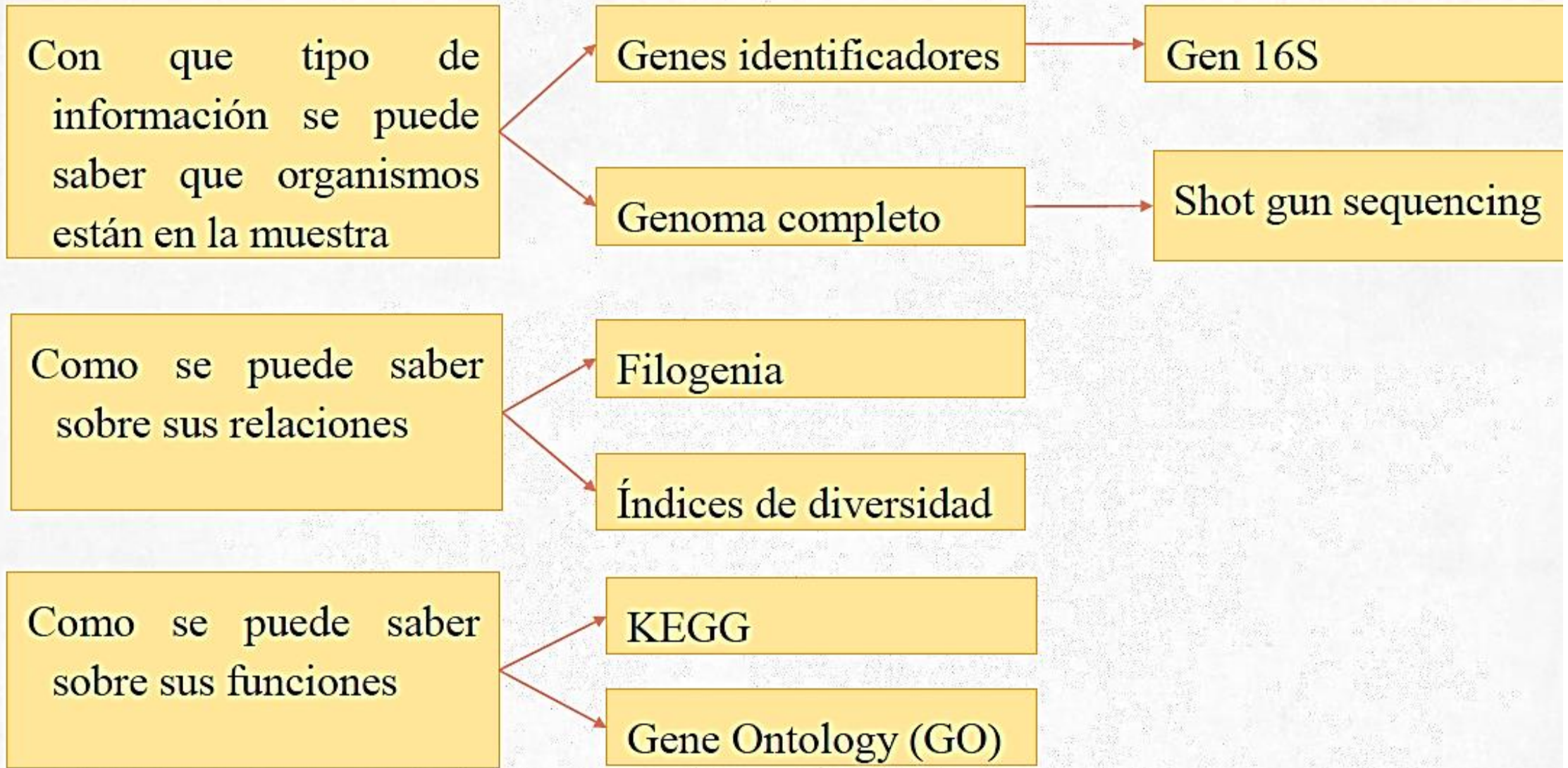
Toxins

(An)organic
molecules

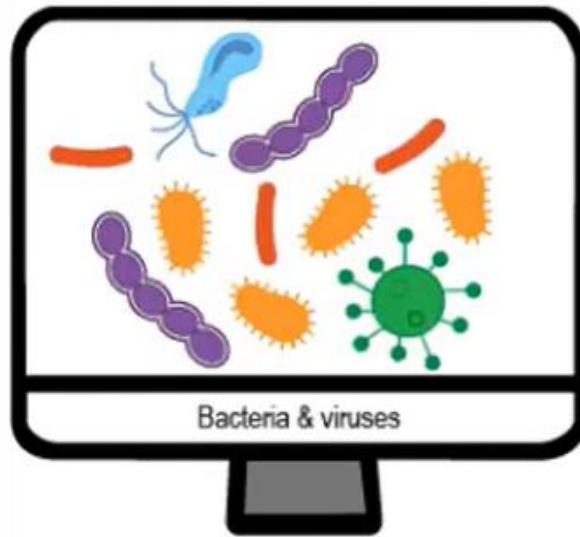
Biome: a reasonably well defined habitat which has distinct bio-physio-chemical properties

Flujo de trabajo



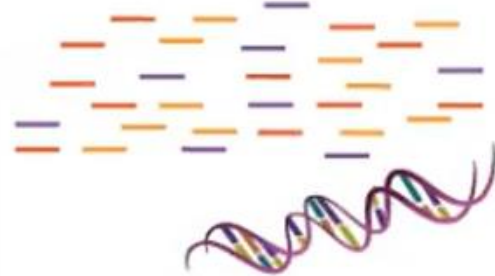


Microbiota



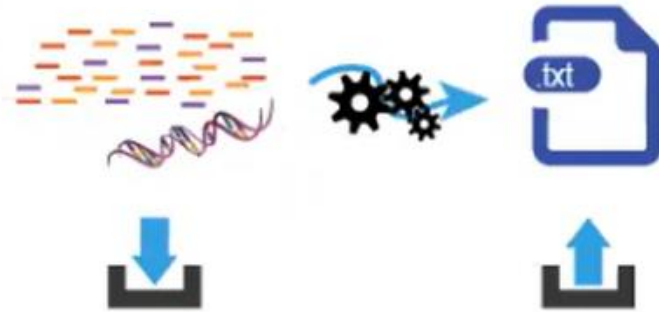
Generation of reads

Microbiome sequencing data



INPUT

Predictions



Download data

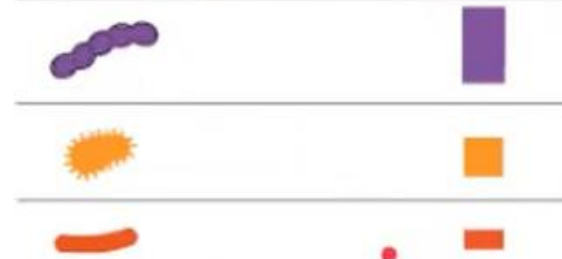
Upload predictions

Participants:

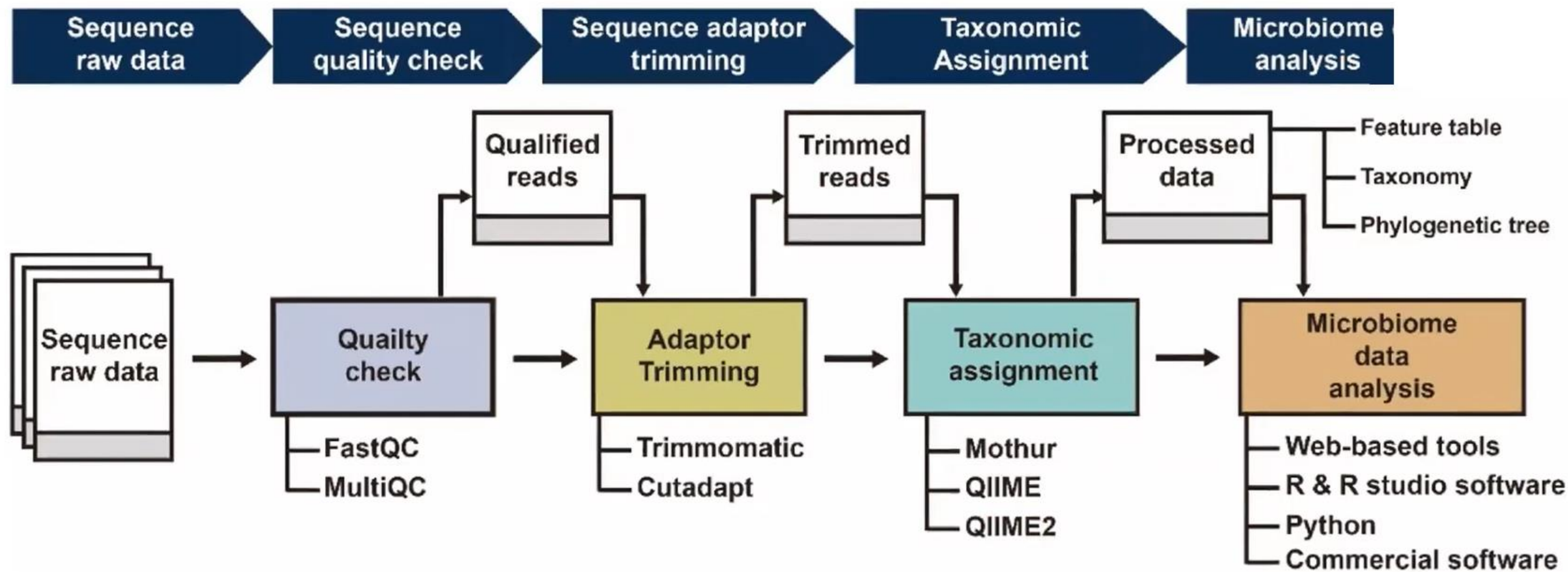
- Apply analysis pipeline
- Submit predicted taxonomy and abundance

Taxonomy
Phylus / Genus / Species

Abundance
(Relative)



OUTPUT



Ibal et al. (2022)

1. Demultiplexing

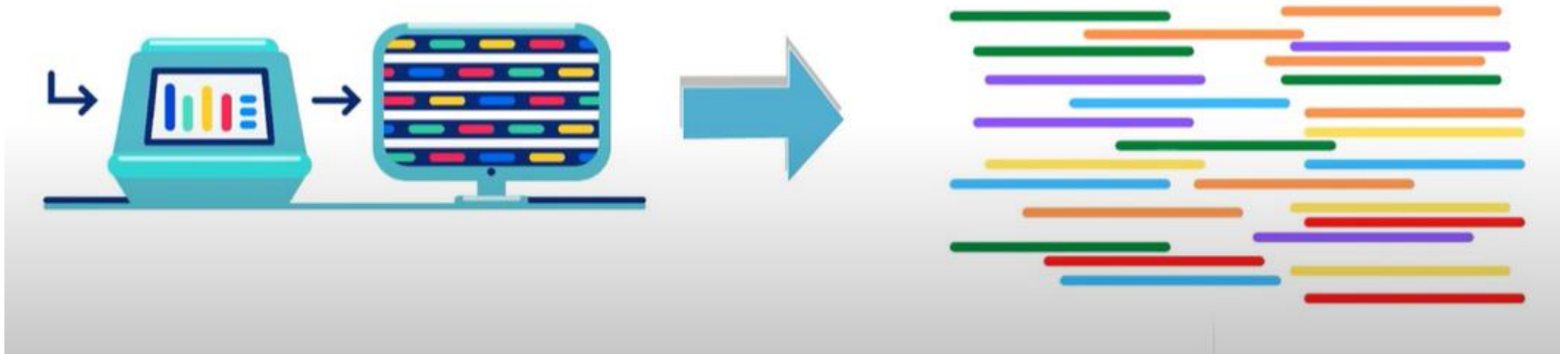
2. Dereplication

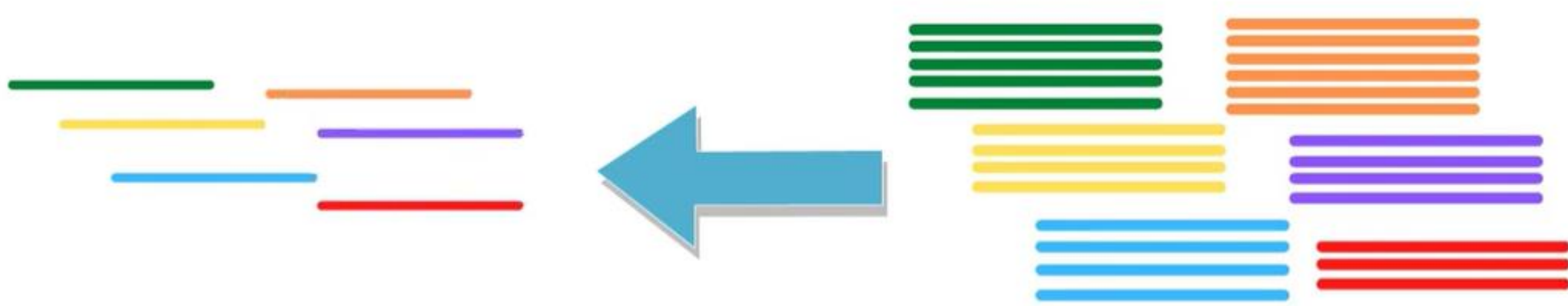
3. Denoising

1. Raw amplicon paired-end reads are grouped based on their barcode sequences (demultiplexing). Then the paired reads are merged to obtain amplicon sequences, and barcode and primers are removed.

Proceso de clasificación de lecturas en diferentes archivos FASTQ para diferentes bibliotecas agrupadas en un único experimento de secuenciación.

2.





A



A 100



3. Eliminación de ruido se refiere generalmente a un método computacional para eliminar los errores de secuencia de las lecturas de amplicones o, de forma equivalente, identificar las secuencias biológicas correctas en las lecturas.

Quimeras

secuencias que no son productos reales de la amplificación del gen 16S

ASV vs OTU



OTU vs ASV

Operational taxonomic units

Agrupación por umbral de similitud

1. Marcador molecular – *barcode*
2. Nivel taxonómico

16S rRNA especie 97%
género 95%

Amplicon sequence variants

Variantes genéticas únicas

1. Cambios de un nucleótido
2. Cepas o tipos, por debajo del nivel de especie



DNA metagenómico



16S rRNA





20 millones de lecturas

97% similitud

closed-reference
de novo clustering
open-reference

Greengenes - SILVA

ASV 1 TTGGATGATGTTAAAGGA
ASV 2 TTGGATGATGTTAAAGGC
ASV 3 TTAAATGTTGCTATCCGA
ASV 4 TTAGATGTTGCTATCCGA
ASV 5 GGATATCTACCAACCCTT

En resumen...

OTU

Secuencias agrupadas con 3% disimilitud



ASV

Secuencias diferentes desde un nuc^l



Contents lists available at ScienceDirect

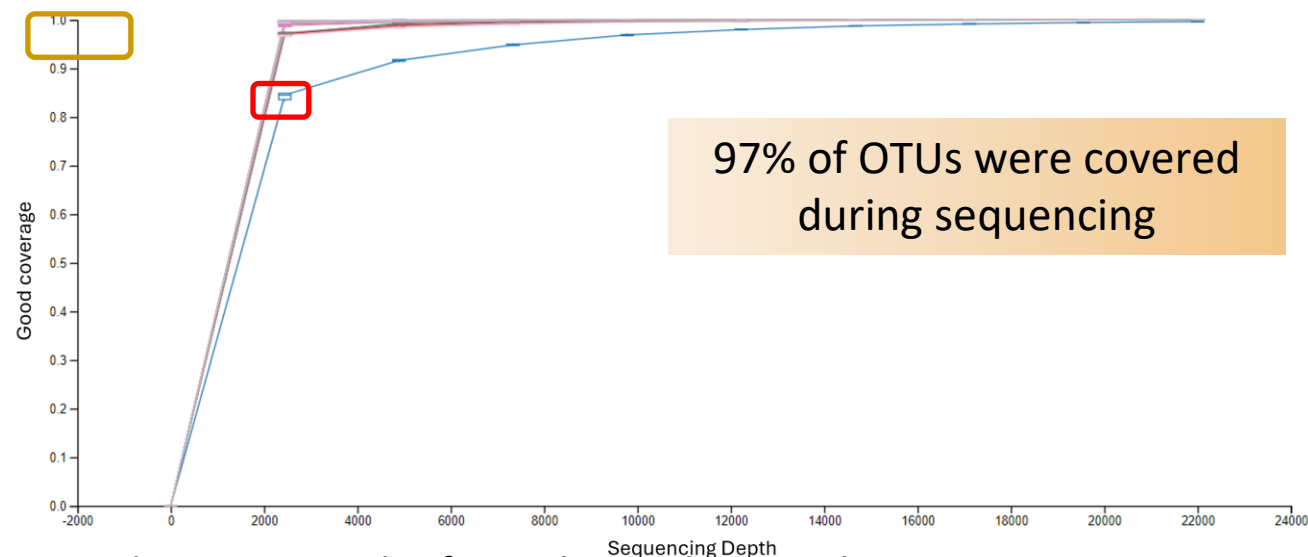
International Journal for Parasitology: Parasites and Wildlife

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ijppaw



Bacterial community of ticks (Acari: Ixodidae) and mammals from Arauca, Colombian Orinoquia

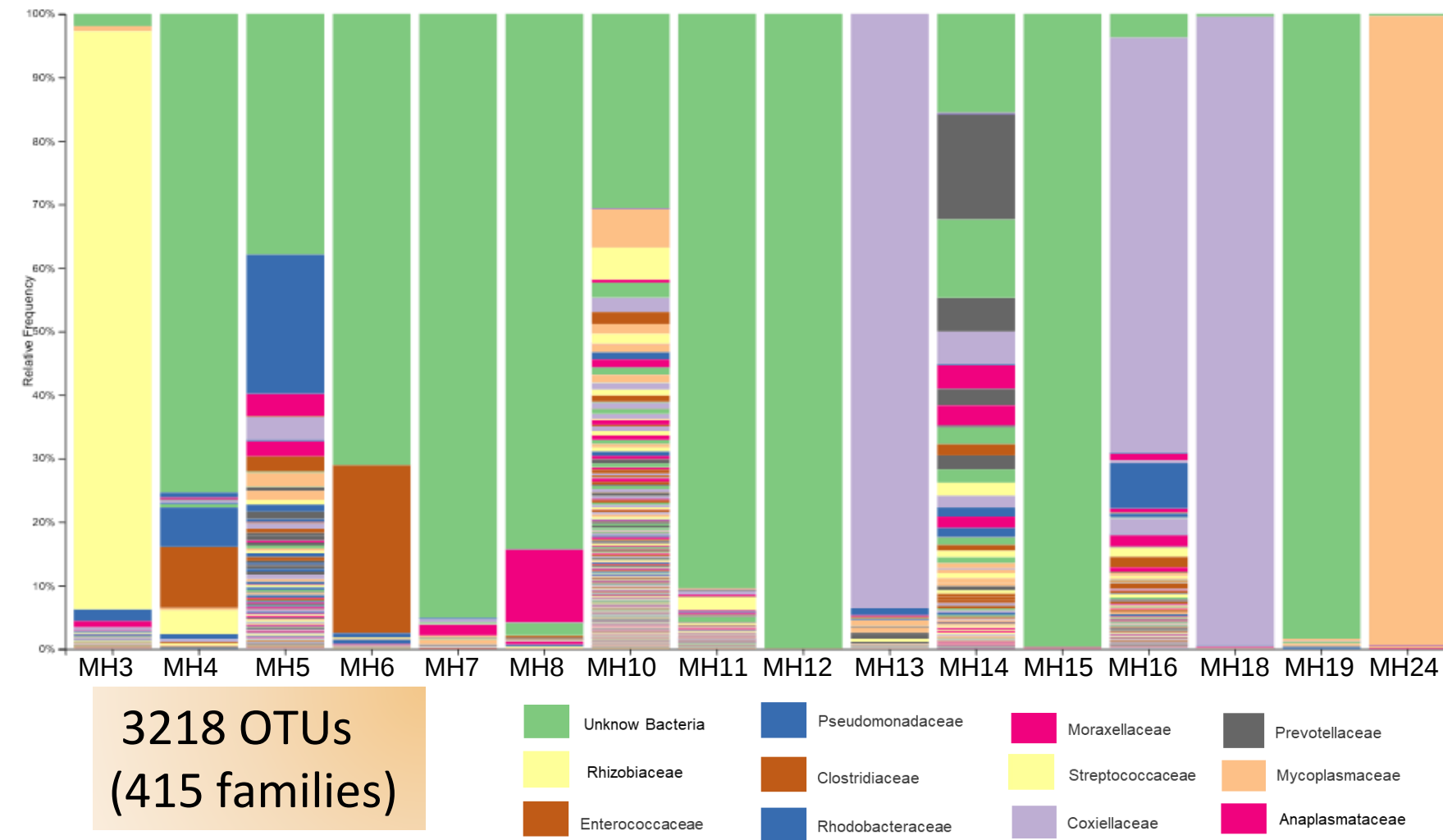
Paula A. Ossa-López^{a,b}, Héctor E. Ramírez-Chaves^{b,c}, María Elena Álvarez López^d, Gabriel Jaime Castaño Villa^e, Fredy A. Rivera-Páez^{b,*}



Sample

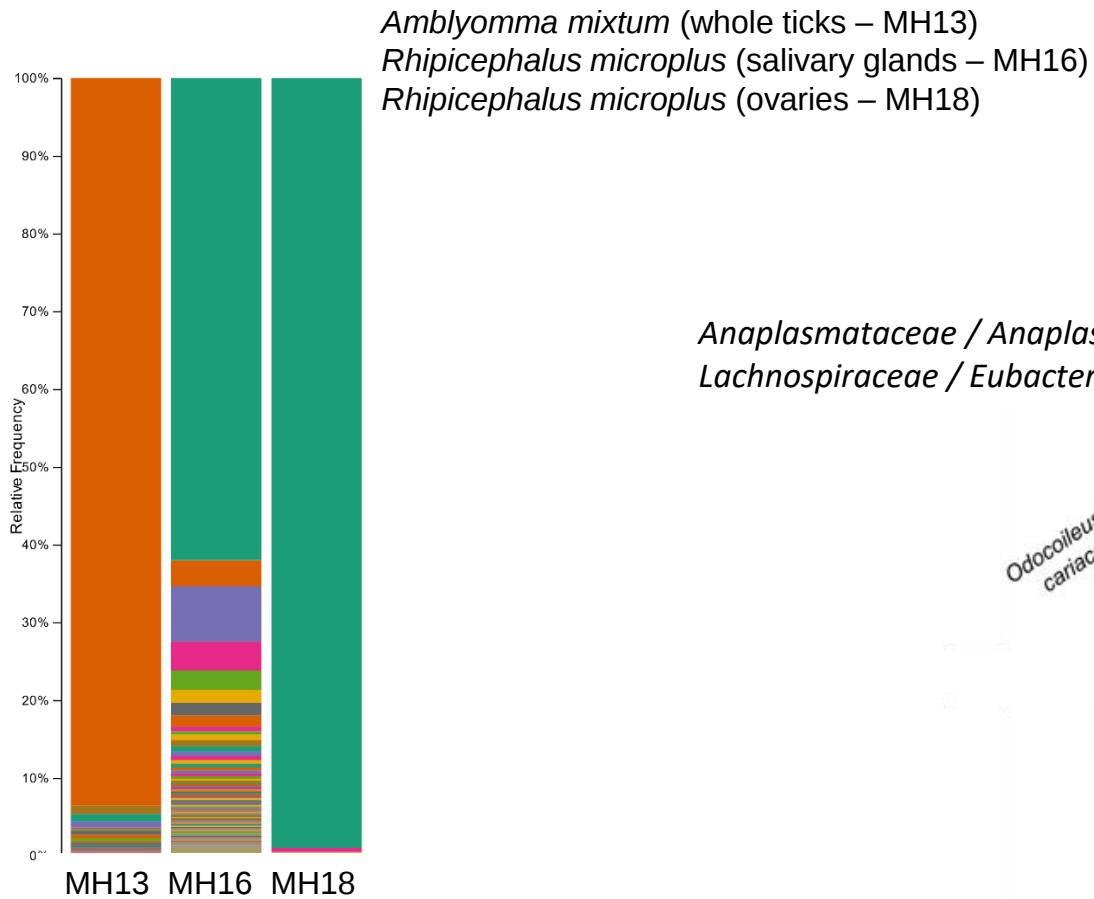
- *Amblyomma mixtum* (whole ticks – MH13)
- *Rhipicephalus microplus* (salivary glands – MH16)
- *Rhipicephalus microplus* (ovaries – MH18)
- *Desmodus rotundus* (blood – MH3)
- *Desmodus rotundus* (liver – MH4)
- *Didelphis marsupialis* (blood – MH5)
- *Didelphis marsupialis* (liver – MH6)
- *Hydrochoerus hydrochaeris* (blood – MH11)
- *Hydrochoerus hydrochaeris* (liver – MH12)
- *Hydrochoerus hydrochaeris* (blood – MH19)
- *Marmosa robinsoni* (blood – MH7)
- *Marmosa robinsoni* (liver – MH8)
- *Odocoileus virginianus cariacou* (blood – MH14)
- *Odocoileus virginianus cariacou* (liver – MH15)
- *Sus domesticus* (blood – MH24)
- *Oecomys speciosus* (liver – MH10)

Goods coverage index for each sample using the OTUs.

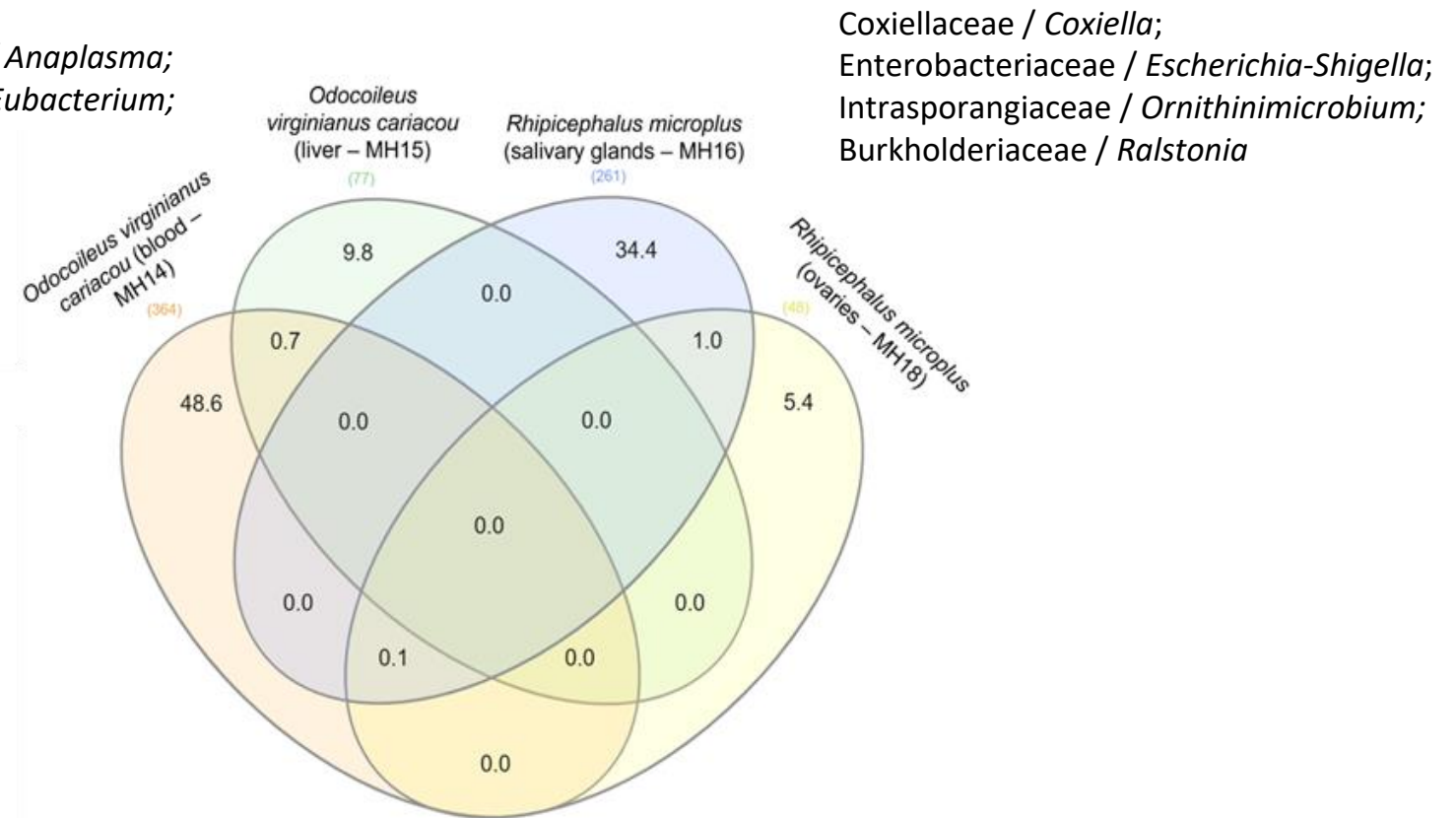


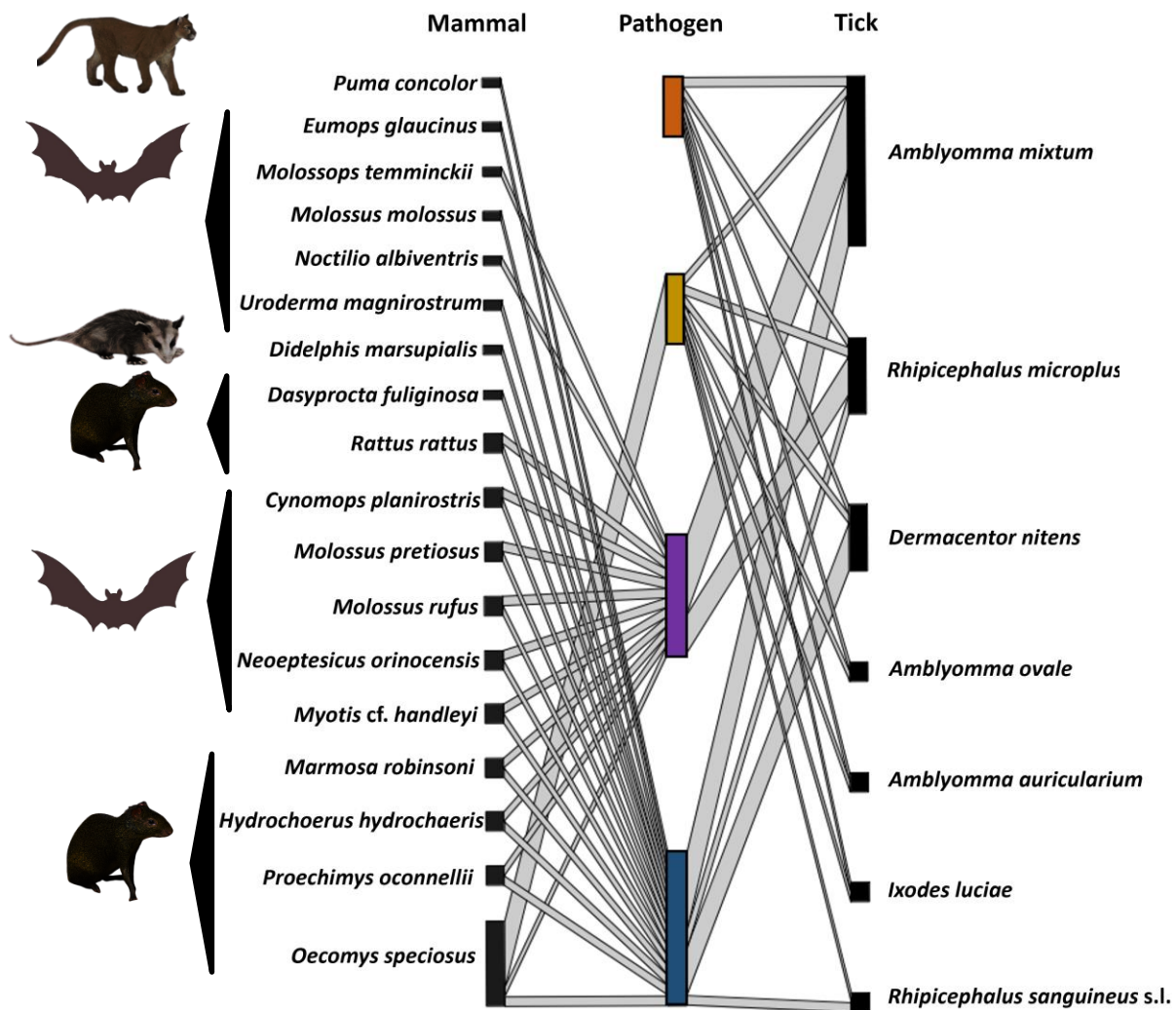
Desmodus rotundus (blood – MH3)
Desmodus rotundus (liver - MH4)
Didelphis marsupialis (blood – MH5)
Didelphis marsupialis (liver – MH6)
Marmosa robinsoni (blood – MH7)
Marmosa robinsoni (liver – MH8)
Oecomys speciosus (liver – MH10)
Hydrochoerus hydrochaeris (blood – MH11)
Hydrochoerus hydrochaeris (liver – MH12)
Amblyomma mixtum (whole ticks – MH13)
Odocoileus virginianus cariacou (blood – MH14)
Odocoileus virginianus cariacou (liver – MH15)
Rhipicephalus microplus (salivary glands – MH16)
Rhipicephalus microplus (ovaries – MH18)
Hydrochoerus hydrochaeris (blood – MH19)
Sus domesticus (blood – MH24)

Enterobacteriaceae,
 Beijerinckiaceae,
 Moraxellaceae,
 Burkholderiaceae



Anaplasmataceae / *Anaplasma*;
Lachnospiraceae / *Eubacterium*;





Borrelia closely related to *Borrelia venezuelensis* (associated with the relapsing fever group - RFG) and closely related to *Borrelia burgdorferi* s.s. (Lyme disease group - LDG).

