



El conocimiento
es de todos

Minciencias

Cartilla **Aprendamos sobre la ciencia del cáncer**

De las alteraciones moleculares al cáncer de próstata



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Cartilla

Aprendamos sobre la ciencia del cáncer

De las alteraciones moleculares al cáncer de próstata

ISBN: 978-958-8963-21-1

©Instituto Nacional de Cancerología ESE

Derechos de autor

Todo el contenido de esta cartilla puede ser reproducido o copiado sin autorización del Instituto Nacional de Cancerología ESE; sin embargo, debe citarse la fuente.

Acceso electrónico a la publicación

Esta cartilla puede ser consultada en internet, a través de la página web del Instituto Nacional de Cancerología ESE www.cancer.gov.co

Recomendación para citar la publicación

Instituto Nacional de Cancerología ESE. Cartilla Aprendamos sobre la ciencia del cáncer: De las alteraciones moleculares al cáncer de próstata. Bogotá, D.C. 2021

Portada

Fotografía propia INC

Imágenes y recursos

<https://www.bigstockphoto.com/es>
Recursos propios

Este proyecto fue financiado por MinCiencias mediante la convocatoria 874 para el fortalecimiento de proyectos en ejecución de CTel en ciencias de la salud con talento joven e impacto regional e Instituto Nacional de Cancerología.

Cartilla

Aprendamos sobre la ciencia del cáncer

De las alteraciones moleculares al cáncer de próstata

©Instituto Nacional de Cancerología ESE

Autores

Jóvenes talento en salud

Convocatoria 874 de 2020 de MinCiencias para el fortalecimiento de proyectos en ejecución de CTel en ciencias de la salud con talento joven e impacto regional

Paula Daniela Morales Suárez

Licenciada en Biología

Wendy Johana Montero Ovalle

Licenciada en Química
MSc Bioquímica

Yenifer Yamile Segura Moreno

Bióloga
MSc Bioquímica

Paula Juliana Pardo Sanabria

Trabajadora social
Esp. en Derechos Humanos y Derecho Internacional Humanitario

Juan Camilo Cuestas Castañeda

Biología (c)

Investigadores Instituto Nacional de Cancerología

Martha Lucía Serrano López

MD, MSc, PhD Ciencias Química
Subdirectora de investigaciones,
Vigilancia Epidemiológica,
Promoción y Prevención-INC

María Carolina Sanabria Salas

MD, MSc, PhD en Ciencias Química
Médica Genetista del Grupo de
Investigación en Biología del Cáncer

Rodolfo Varela Ramírez

Coordinador del Grupo de
Urología Oncológica INC

Bogotá, Colombia
2021

Cartilla

Aprendamos sobre la ciencia del cáncer

De las alteraciones moleculares
al cáncer de próstata



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia
Por el control del cáncer

Contenido

	Prólogo	5
1	Conceptos previos	
	El alfabeto de la vida	6
	Mutaciones y epigenética	9
	¿Qué es el cáncer?	10
	¿Cómo actúan los genes que alteran el ciclo celular?	12
2	Hablemos de nuestro proyecto de investigación	13
	Cáncer de próstata	13
	Etnia/raza y cáncer de próstata	16
	Alteraciones moleculares en cáncer de próstata	19
3	Aportes de la ciencia al control del cáncer	23
4	Para finalizar	24



Prólogo

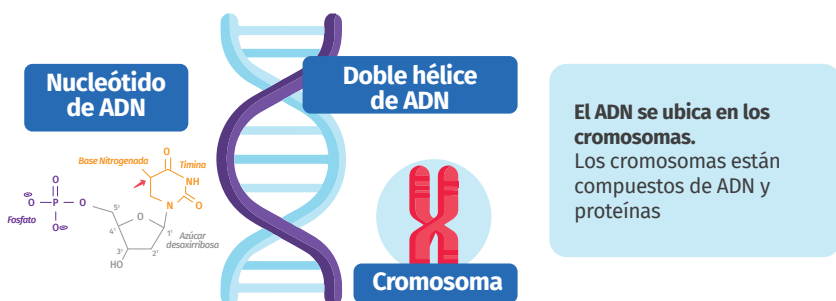
En el marco de la convocatoria 874 de Minciencias para el fortalecimiento de proyectos en ejecución de Ciencia, Tecnología e Innovación (CTel) en ciencias de la salud con talento joven e impacto regional, el proyecto “Análisis de alteraciones moleculares de SPOP, FOXA1 e IDH1 en cáncer de próstata de población colombiana y sus posibles implicaciones en el pronóstico” del Grupo de Investigación en Biología del Cáncer del Instituto Nacional de Cancerología, fuimos seleccionados para implementar estrategias de apropiación social del conocimiento que le permitan a las comunidades tener un mayor entendimiento sobre el cáncer.

Por lo anterior, hemos diseñado una cartilla educativa para ti, con el objetivo de darte a conocer algunos aspectos generales relacionados con el cáncer, en los que recordarás conceptos que te han enseñado durante tus clases de Biología y que aplicarás durante el conversatorio que tendremos respecto a alteraciones moleculares en cáncer de próstata, en el marco del proyecto de investigación.

Esperamos disfrutes y aprendas mucho con nosotros.

El alfabeto de la vida

La estructura del ADN (Ácido Desoxirribonucleico) es una doble hélice compuesta por nucleótidos que tienen bases nitrogenadas, azúcar y grupos fosfato. La A- Adenina, G-Guanina, C-Citocina y T- Timina, son las bases nitrogenadas y son nuestro alfabeto genético. Las dos cadenas de la hélice tienen en el centro las bases nitrogenadas que se unen de manera complementaria, la A con la T y la C con la G, estabilizando la doble cadena.

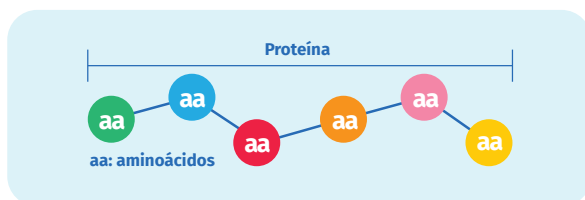


¿Qué es un gen ?

Es un fragmento de ADN que codifica productos funcionales como proteínas.

¿Qué es una proteína?

Una proteína es una secuencia de aminoácidos. Algunas son componentes estructurales que le dan forma a las células o las ayudan a moverse.



Existen 20 diferentes aminoácidos. Cada proteína tiene una secuencia específica de estos aminoácidos.



Un ejemplo de proteína es la hemoglobina, la hemoglobina se encuentra en los glóbulos rojos, transporta oxígeno desde los pulmones hacia otras partes de tu cuerpo.

¿Sabes cómo se producen las proteínas?

El proceso consta de varios pasos:



*Las proteínas que incrementan la síntesis de ARN mensajero, se conocen como factores de transcripción



ARN (Ácido Ribonucleico)

Recuerda que el ARN a diferencia del ADN, es una molécula compuesta por una sola hebra y contiene Uracilo en lugar de Timina en sus bases nitrogenadas. Existen varios tipos de ARN como el ARN de transferencia, ARN mensajero, ARN ribosomal, entre otros.

Uracilo
Guanina

Adenina
Citosina

Columna de fosfato

¿Sabes cuál es el papel del ARN mensajero?

El ARN mensajero lleva información que va a ser leída como aminoácido en el ribosoma. Esta información se traduce según el código genético.

Código genético

Es la manera en que a partir de las bases nitrogenadas se codifica la información para aminoácidos. Una secuencia de tres nucleótidos se lee como un aminoácido. Estas tres bases nitrogenadas se denominan codón.

En la tabla puedes observar como un codón especifica un aminoácido. Por ejemplo, la primera posición U (columna izquierda), segunda posición C (fila superior) y tercera posición A (columna derecha): UCA se lee como el aminoácido SER.

Los aminoácidos se llaman así porque tienen un grupo amino (NH_2) y un grupo carboxilo (COOH). A continuación te enumeramos la abreviatura de los aminoácidos que puede ser de una o tres letras.

1ra Posición	2da Posición				Posición
	U	C	A	G	
U	Phe Phe Leu Leu	Ser Ser Ser Ser	Tyr Tyr stop* stop*	Cys Cys stop* Trp	C A G U
C	Leu Leu Leu Leu	Pro Pro Pro Pro	His His Gln Gln	Arg Arg Arg Arg	C A G U
A	Ile Ile Ile Met	Thr Thr Thr Thr	Asn Asn Lys Lys	Ser Ser Arg Arg	C A G U
G	Val Val Val Val	Ala Ala Ala Ala	Asp Asp Glu Glu	Gly Gly Gly Gly	C A G U
Aminoácidos					

Ala: Alanina (A)

Arg: Arginina (R)

Asn: Asparagina (N)

Asp: Ácido Aspártico (D)

Cys: Cisteína (C)

Gln: Glutamina (Q)

Glu: Ácido glutámico (E)

Gly: Glicina (G)

His: Histidina (H)

Ile: Isoleucina (I)

Leu: Leucina (L)

Lys: Lisina (K)

Met: Metionina (M)

Phe: Fenilalanina (F)

Pro: Prolina (P)

Ser: Serina (S)

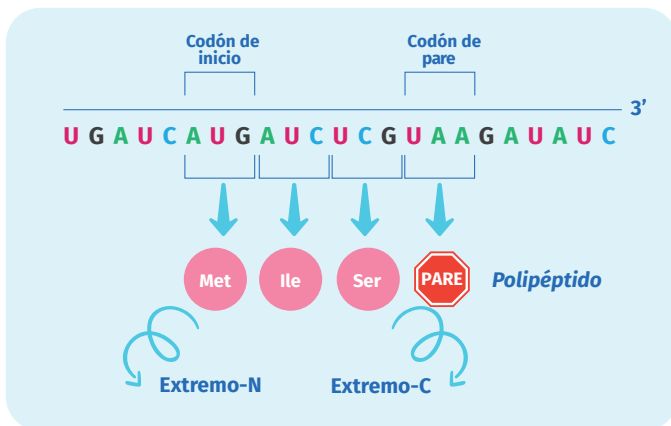
Thr: Treonina (T)

Trp: Triptófano (W)

Tyr: Tirosina (Y)

Val: Valina (V)

*Stop: Pare



Mutaciones



En genética, una mutación se refiere a cambios en la secuencia de ADN, y en muchas ocasiones puede aumentar el riesgo de padecer enfermedades como el cáncer, sin embargo no todas las mutaciones producen enfermedades.



¿Consideras que todas las mutaciones son malas?

Las mutaciones son necesarias para que los seres vivos puedan adaptarse al ambiente y evolucionar.

Epigenética

La epigenética estudia los cambios en la actividad genética (activación o inactivación de genes) sin alterar la secuencia de ADN. Tus hábitos alimenticios, tu estilo de vida y el entorno en el que vives son otros factores importantes que pueden influir en el desarrollo de enfermedades como el cáncer y modificar la actividad génica sin alterar la secuencia de ADN.



Tus genes

Tus hábitos

Ambiente

¡Tú!



Para entender el proceso epigenético se puede usar una metáfora musical. El ADN es la partitura, el pianista es como un gen que tiene una gran actividad génica, la niña un gen con poca actividad génica y en consecuencia le dan una interpretación diferente a la partitura, aunque la melodía es la misma.

¿Qué es el cáncer?

Es un grupo de enfermedades que consisten en la división descontrolada de las células.

El cáncer puede originarse de células de cualquier órgano o tejido (cáncer de seno, estómago, hígado, útero, próstata, etc.).

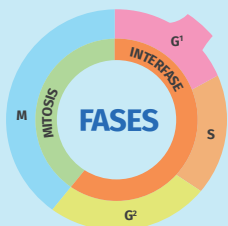
La evolución del cáncer suele estar relacionada con una serie de alteraciones moleculares en los genes que controlan el ciclo celular. Estas alteraciones son principalmente mutaciones.



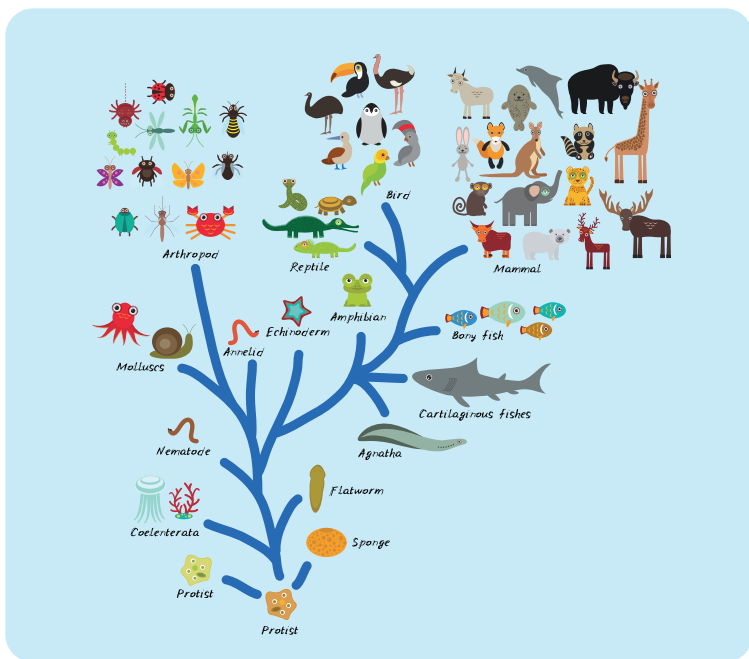
¿Qué es el ciclo celular?

Es un proceso mediante el cual las células se duplican y dan lugar a dos nuevas células. El ciclo celular tiene distintas fases: G₁, S, G₂ y M. En la fase S se replica el ADN y en la M ocurre la mitosis, donde se divide la célula.

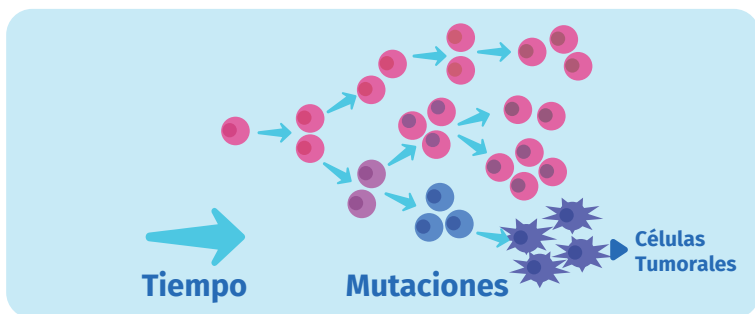
En cáncer se pierden los controles que regulan el ciclo y por esta razón, las células se dividen de manera descontrolada.



¿Qué tiene que ver el cáncer con la evolución?



El cáncer requiere la acumulación de muchas mutaciones que suceden a medida que pasa el tiempo y además le permiten formar los tumores, evolucionar y desarrollar resistencia a fármacos.



“Las células cancerosas pueden crecer más rápido y adaptarse mejor ... como la mejor expresión de la evolución de Darwin. Si la inmortalidad es nuestra aspiración, también lo es, en un sentido bastante perverso, la de la célula cancerosa”.

S. Mukherjee

¿Cómo actúan los genes relacionados con el desarrollo del cáncer?

Hay dos tipos de genes muy importantes involucrados en el cáncer: genes que bloquean o inhiben el ciclo celular (supresores) y genes que promueven el ciclo celular (oncogenes).

Ejemplo

Imagina que tienes un carro, el freno es como los inhibidores del ciclo celular, pues evitan que las células se dividan cuando las condiciones no son las adecuadas, por lo que el no funcionamiento de estos inhibidores conlleva a promover el cáncer. Estas mutaciones se conocen como mutaciones de pérdida de función.



Por el contrario, los oncogenes o promotores de la división celular actúan como el acelerador de un carro, si se incrementa su actividad, las células se dividen más. Las mutaciones de estos genes relacionadas con cáncer se denominan mutaciones de ganancia de función.

Carcinógenos

Los carcinógenos son sustancias, agentes físicos, químicos o biológicos que pueden producir cáncer. Estos carcinógenos pueden causar mutaciones y alteraciones epigenéticas de los genes que controlan el ciclo celular y así causar una división celular descontrolada.

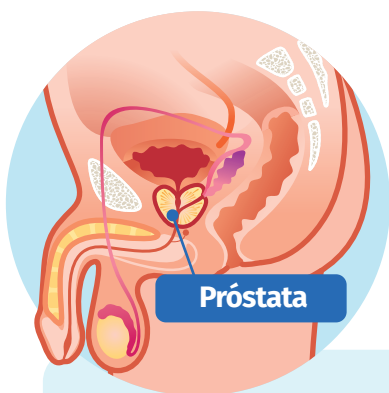


Hablemos de nuestro proyecto de investigación

Análisis de alteraciones moleculares de SPOP, FOXA1 e IDH1 en cáncer de próstata de población colombiana y sus posibles implicaciones en el pronóstico.

Cáncer de próstata

El cáncer de próstata es una proliferación descontrolada de las células de la próstata y es uno de los tipos de cáncer más frecuentes en hombres a escala mundial. En Colombia, el cáncer de próstata constituye la primera causa de incidencia y la segunda causa de mortalidad por cáncer en la población masculina.



La próstata es una pequeña glándula que rodea la primera parte del tubo (la uretra) que lleva la orina desde la vejiga hasta el pene.

Produce un líquido que nutre y transporta los espermatozoides.

Para tener en cuenta:

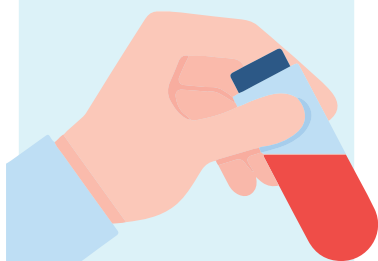
Si eres hombre y presentas alguno de los siguientes síntomas consulta a tu médico de inmediato:

- Problemas al orinar (dificultad, dolor u orinar frecuentemente en las noches).
- Sangre en la orina o el semen.



Aunque no tengas síntomas, después de los 50 años debes consultar a tu médico y realizarte un chequeo para descartar que puedas tener cáncer de próstata.

¿Sabías que?



Para evaluar el estado de la próstata se puede realizar una prueba de sangre (Antígeno específico de próstata) y el tacto rectal.

Si alguna de estas dos pruebas está anormal, se puede requerir una biopsia de próstata (tomar una muestra de tejido de la próstata) para definir qué alteración se presenta en la próstata.

Tratamiento del cáncer de próstata

El cáncer de próstata puede ser muy agresivo (que puede llevar a la muerte) o con poca agresividad. El tratamiento depende del estado de la enfermedad: tumor localizado con posibilidad de tratamiento curativo, con cirugía o con radioterapia, o si está diseminado, con tratamiento paliativo (control de los síntomas) con hormonoterapia y posible quimioterapia.

Cirugía: Consiste en extirpar el tumor y el tejido circundante mediante una cirugía que se llama prostatectomía radical.

Hormonoterapia: Consiste en disminuir el principal estímulo de crecimiento y desarrollo de las células prostáticas, que es la testosterona (hormona sexual masculina).

Radioterapia: Usa altas dosis de radiación dirigida a la próstata y tejidos adyacentes para erradicar el tumor.

Quimioterapia: Son medicaciones dirigidas a bloquear el crecimiento de las células prostáticas, dadas por vía endovenosa.

¿Quién puede desarrollar cáncer de próstata?

El cáncer de próstata se presenta en hombres de edad avanzada, con una edad promedio de 67 años. Es muy raro por debajo de los 40 años.

Los factores que predisponen a presentar cáncer de próstata son:



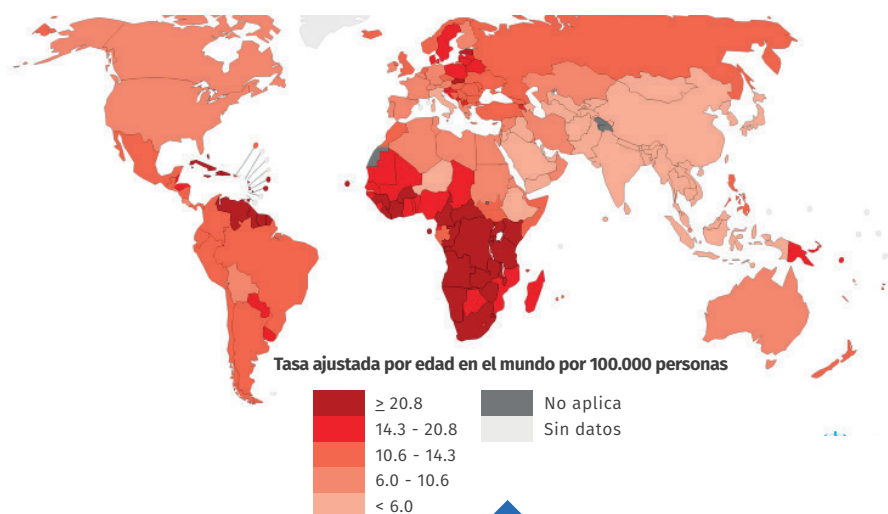
Tener un hermano o padre con cáncer de próstata favorece su desarrollo (hereditario).



Ser afrodescendiente también favorece su presentación.

¿Qué relación existe entre la etnia/raza con el cáncer de próstata?

Tasas de mortalidad por cáncer de próstata en hombres de todas las edades (GLOBOCAN, 2020)



Los hombres de origen étnico africano y caribeño tienen las tasas más altas de incidencia y mortalidad por cáncer de próstata en comparación con otros grupos étnicos.

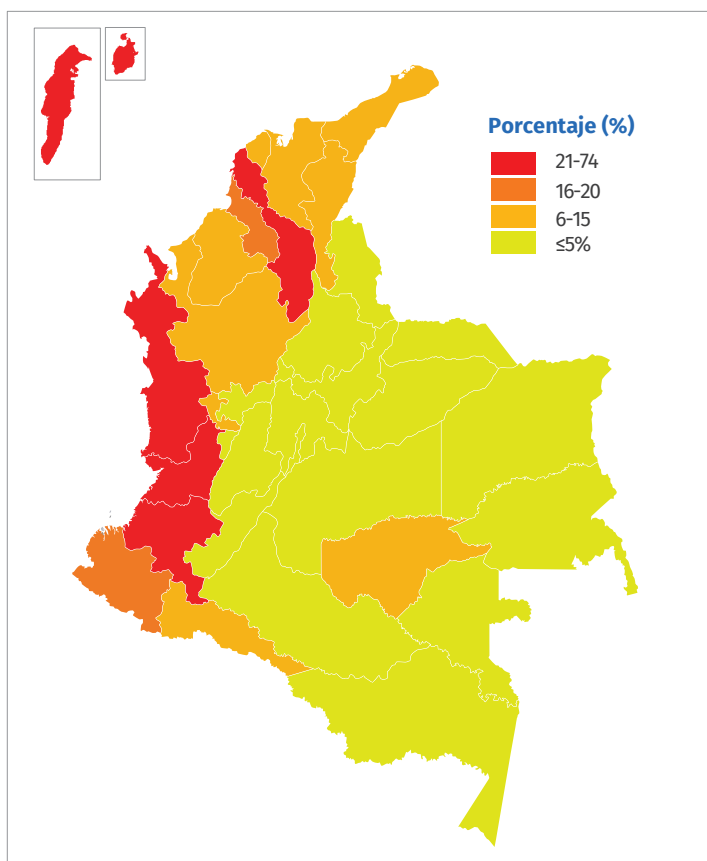
¿Sabías que?

Los pacientes de raza negra tienen una mayor incidencia, aproximadamente del 50% y una mortalidad 2,5 veces superior a los de raza blanca; los latinos tienen una incidencia 13% menor con una mortalidad 17% menor respecto a la raza blanca.

Afrocolombianos y cáncer

En Colombia existen grandes grupos de personas que se autorreconocen como Negras, Afrocolombianas, Raizales y Palenqueras (NARP) ubicados principalmente en las regiones del caribe y el pacífico.

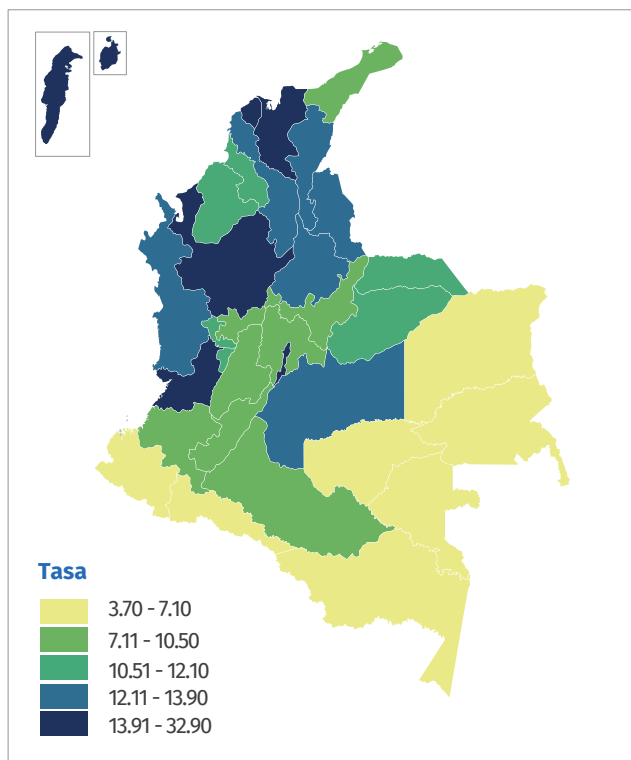
Porcentaje de población NARP por departamentos en Colombia



Fuente: DANE, "Mapas Temáticos," Censo General 2005.

Afrocolombianos y cáncer

Tasas estandarizadas de mortalidad por cáncer de próstata por departamentos en Colombia



Fuente: Instituto Nacional de Cancerología

¿Sabías que?

A nivel departamental se observa que las tasas más altas de mortalidad por cáncer de próstata se presentan en los departamentos de San Andrés y Providencia, Valle del Cauca, Atlántico, Magdalena, Antioquia, seguidos por Cesar, Chocó y Bolívar. Estos son también departamentos con alta presencia de población negra, afrocolombiana, raizal y palenquera.

En este proyecto analizamos mutaciones en algunos genes importantes en el desarrollo de cáncer de próstata, que no habían sido estudiados en Colombia.

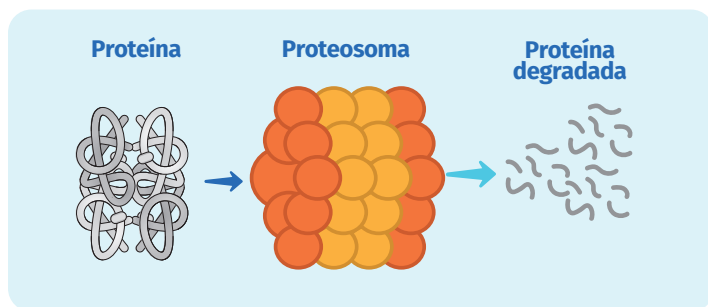
¿Por qué analizar alteraciones moleculares en cáncer de próstata?

Esto se hace para buscar mutaciones que permitan diferenciar al momento del diagnóstico, cuales cánceres son agresivos y cuáles no, es decir el pronóstico de la enfermedad. Esto contribuye a seleccionar el tratamiento que sea adecuado y oportuno para cada paciente.

En cáncer de próstata se han encontrado mutaciones en diferentes genes. A continuación, te mostraremos los genes y las mutaciones analizadas en nuestro proyecto en muestras de 112 pacientes con cáncer de próstata.

SPOP

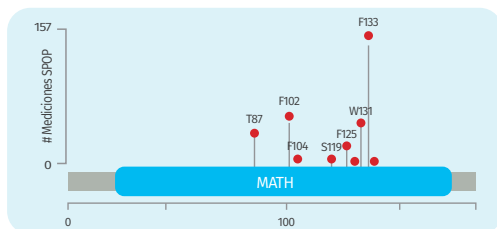
Es un gen que codifica para la producción de una proteína que participa en la degradación de otras proteínas. La degradación de las proteínas causa la pérdida de función de ellas y se puede realizar en una estructura celular conocida como proteosoma.



Las proteínas degradadas por SPOP están involucradas en procesos de regulación de la transcripción, regulación del ciclo celular, muerte celular, regulación hormonal, regulación epigenética, entre otros. Estas funciones son muy importantes para la adecuada división celular y al no poder cumplir su función, la proliferación se altera y esto contribuye al desarrollo del cáncer.

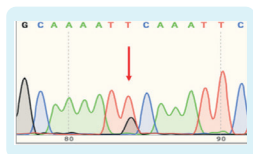
Tipo de mutación en *SPOP*

La mutación más frecuente en el gen ***SPOP*** es la **mutación puntual**. En esta, por error una base nitrogenada es cambiada por otra, y este cambio conduce a que el codón que inicialmente especificaba para un aminoácido, cambie por otro aminoácido o incluso se convierta en un codón de pare. A continuación vemos una gráfica que muestra con puntos rojos los aminoácidos que más frecuentemente cambian por mutaciones en el gen y se relacionan con cáncer. La letra mayúscula es la abreviatura del aminoácido y el número corresponde al número del codón que codifica para el aminoácido.



En esta figura observamos que el aminoácido de la proteína *SPOP* que más se ve alterado en cáncer es la Fenilalanina que se encuentra en la posición 133.

¿Cuál es el efecto de la mutación?

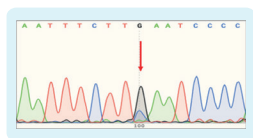


¿Para qué aminoácidos codifican los siguientes codones?

	Codón	Codón	Codón	Codón	Codón
Normal	GCA	AAA	TTC	AAA	TTC
Mutado	GCA	AAA	TGC	AAA	TTC

↓
Mutación puntual

La mutación representa un cambio de una T por una G, es decir cambia la base nitrogenada Timina por Guanina. Esto corresponde a un cambio de un aminoácido Fenilalanina codificado por el codón **TTC** en la posición 102 (F102), por el aminoácido Cisteína codificado por el codón **TGC**.



¿Para qué aminoácidos codifican los siguientes codones?

	Codón	Codón	Codón	Codón	Codón
Normal	AAT	TTC	TTC	AAT	CCC
Mutado	AAT	TTC	TTG	AAT	CCC

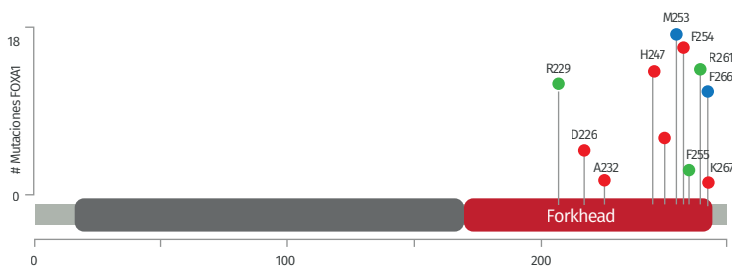
↓
Mutación puntual

La mutación representa cambio de una C por una G, es decir cambia la base nitrogenada Citosina por Guanina. Esto corresponde a un cambio de un aminoácido Fenilalanina codificado por el codón **TTC** en la posición 133 (F133), por el aminoácido Leucina codificado por el codón **TTG**.

En nuestro estudio encontramos dos mutaciones en *SPOP*, que son las que mencionamos anteriormente.

FOXA1

Es un gen esencial para el desarrollo normal de varios tejidos, entre ellos la próstata. Se ha descrito como un factor de transcripción ya que es capaz de activar o inhibir la expresión de otros genes. Además, regula la transcripción por el receptor de andrógenos y las mutaciones en FOXA1 podrían afectar su unión al ADN, y promover la progresión del cáncer de próstata.

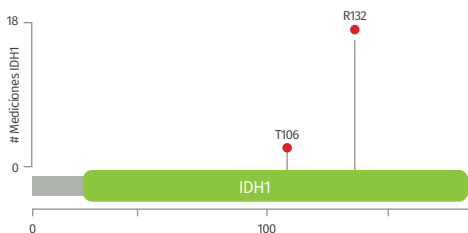


Puntos de mutación en FOXA1. La región denominada "Forkhead", es el sitio donde ocurre la mayor cantidad de mutaciones.

Respecto a FOXA1, no encontramos mutaciones en los pacientes analizados.

IDH1

Es un gen que codifica para la enzima isocitrato deshidrogenasa, cuya función es fundamental en el metabolismo energético. Las mutaciones en IDH1 activan una nueva función enzimática dando lugar a un producto que participa en la evolución del cáncer de próstata. Estas mutaciones se encuentran en el 1% de los casos y se considera como un nuevo subtipo de cáncer de próstata.



Puntos de mutación en IDH1. La mayor cantidad de mutaciones ocurren en el sitio activo de la enzima.

Aún estamos estudiando las mutaciones en el gen IDH1 en los pacientes del estudio.

Fusión génica de los genes TMPRSS2 y ERG

ERG

Gen que controla la activación o inhibición de otros genes que pueden promover el cáncer.

En cáncer de próstata una de las fusiones más comunes está dada entre dos genes conocidos como **ERG** y **TMPRSS2**.

TMPRSS2

Es el principal gen involucrado en las fusiones, pero no el único. Es un gen que se activa en respuesta a andrógenos. Los andrógenos son las hormonas sexuales masculinas y son los principales responsables de estimular la proliferación de las células en cáncer de próstata.

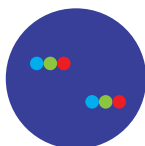
¿Qué es una fusión génica y como se origina?



Delección

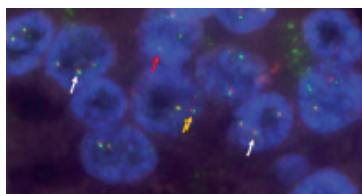
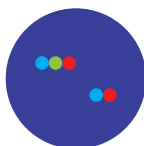
Es un tipo de mutación en la que ocurren rupturas en las dos hebras del ADN en un cromosoma, perdiéndose el fragmento central (en la imagen es el segmento gris). Así, se puede producir una fusión entre dos genes distintos, en este caso TMPRSS2 y ERG. Debido a esto, el gen ERG incrementa su activación al estar regulado por andrógenos.

Normal



El color azul representa la sonda que se une a ERG y el color verde y rojo a la sonda que se une a TMPRSS2

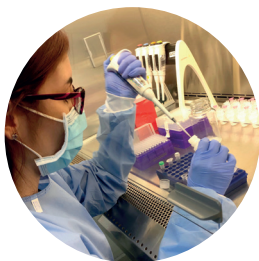
Delección



Para identificar estas fusiones se usan sondas de diferentes colores que se unen a los genes ERG y TMPRSS2, dependiendo de como se unan se puede identificar el tipo de mutación.

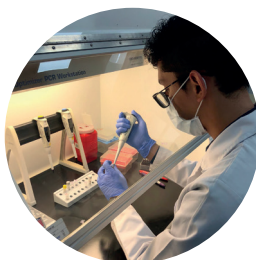
En nuestro estudio la fusión fue encontrada en 63,4% de los pacientes, lo cual es similar a los resultados encontrados estudios en otras poblaciones.

¿Qué aporta la ciencia al control del cáncer?



La investigación de laboratorio se realiza con la idea de que pueda ser aplicada a solucionar los problemas de los pacientes y la comunidad. Por ejemplo: prevención, diagnóstico y tratamiento del cáncer.

Hoy hablamos de medicina traslacional, que consiste en trasladar los hallazgos obtenidos en el laboratorio para el beneficio directo del paciente. Por ejemplo, se pueden buscar biomarcadores (marcadores biológicos) que contribuyan a la detección temprana del cáncer o a establecer su pronóstico.



Para poder encontrar nuevos tratamientos contra el cáncer, en el laboratorio se pueden identificar moléculas con efecto antitumoral y posteriormente se requiere realizar ensayos clínicos en pacientes, en los cuales se pueda demostrar su efectividad y seguridad.

El Instituto Nacional de Cancerología lleva a cabo investigaciones básicas, clínicas y epidemiológicas que buscan contribuir a disminuir la incidencia y mortalidad del cáncer en Colombia.

En el siguiente link encontrarás mas información relacionada con la investigación que se realiza en el instituto para el control del cáncer:
<https://www.cancer.gov.co/centro-investigacion>



Esta cartilla la hemos diseñado para que conozcas algunos aspectos generales para la comprensión del cáncer, por lo tanto, si quieres profundizar en los temas que más te interesaron, es importante que sigas investigando y continúes aprendiendo. Sin embargo, si tienes alguna inquietud, puedes contactarte con nosotros a los correos pmorales@cancer.gov.co, o wmontero@cancer.gov.co. Estamos dispuestos a colaborar.

Para ser científico es necesario mantener la curiosidad activa, preguntarse el por qué de las cosas, al mismo tiempo emocionarse tras cada paso y sobre todo ¡nunca rendirse!

Queremos resaltar la importancia de investigar en nuestro país, teniendo en cuenta que la población colombiana se caracteriza por ser pluriétnica y multicultural, además de las diversas condiciones sociales, económicas y demográficas que se presentan. Por este motivo, el INC está realizando estudios e investigaciones considerando características de nuestra población, así como el contexto social y las poblaciones de otros lugares del mundo.

ISBN: 978-958-8963-21-1



Instituto Nacional
de Cancerología-ESE
Colombia

Por el control del cáncer

www.cancer.gov.co