

SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



p38MAPK alternativas, nuevos actores en la inflamación

Ana Cuenda

Dpto. de Inmunología y Oncología, Centro Nacional de Biotecnología (CNB), Madrid

Biografía Resumen

Ana Cuenda es Investigadora Científica del CSIC en el Centro Nacional de Biotecnología (CNB) de Madrid. Licenciada y Doctora en Biología por la Universidad de Extremadura, realizó su formación posdoctoral (1994-2000) en la Unidad de Fosforilación de Proteínas del MRC (MRC-PPU) en Dundee (Escocia), en el laboratorio del Dr. Philip Cohen. Es aquí donde Ana comienza a investigar sobre las moléculas implicadas en la amplificación de la respuesta celular a múltiples estímulos externos, concretamente en la identificación y regulación de las quinasas MAPK. En el 2000 obtiene una plaza del MRC y se establece como jefe de grupo en la MRC-PPU investigando sobre la regulación de las p38MAPK, su principal campo de especialización desde entonces, en el que es referente internacional. En el 2007 se incorpora al CNB donde lidera un grupo centrado en explorar el papel de las vías de señalización de las p38MAPK en procesos inflamatorios, infecciosos y cáncer, y en la interconexión inflamación-cáncer. Actualmente compagina esta investigación con la dirección del Departamento de Inmunología y Oncología (CNB) y con labores de editor en jefe de la sección de Signaling de la revista *Frontiers*. También es miembro fundador de la Asociación *Apadrina la Ciencia*.

El grupo de las p38MAPK está compuesto por cuatro miembros (p38 α , p38 β , p38 γ y p38 δ) y son uno de los mecanismos más conservados en eucariotas para la respuesta celular a situaciones de estrés. Las p38MAPKs contribuyen además al control de multitud de procesos celulares y su implicación en enfermedades humanas como las inflamatorias o el cáncer está siendo intensamente estudiada en la actualidad. En este artículo describo algunos de los últimos avances en el estudio de las funciones de las p38MAPK alternativas, p38 γ y p38 δ .

Summary

The group of p38MAPK is composed of four members (p38 α , p38 β , p38 γ and p38 δ) and are one of the most conserved mechanisms in eukaryotes for the cellular response to stress. In addition, the p38MAPKs control many cellular processes and their involvement in human pathologies such as inflammatory diseases or cancer is being intensively studied. In this article I highlight recent advances made in defining the functions of the two less studied alternative p38MAPKs, p38 γ and p38 δ .

<http://www.sebbm.es/>

HEMEROTECA: http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107

Las células reaccionan a cambios en el medio circundante alterando muchas de sus funciones, de esta manera se preserva la homeostasis necesaria para la supervivencia y la adaptación celular. Uno de los principales mecanismos de interpretación de la señal extracelular es la activación de vías de señalización por quinasas como las de las proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPKs). Existen múltiples vías de señalización por MAPK, que están evolutivamente muy conservadas en Eucariotas. En concreto, en mamíferos se pueden clasificar principalmente en cuatro grupos: ERK1/2, ERK5, JNK y p38MAPK. Cada grupo se activa preferentemente por distintas clases de estímulos, esto permite a la célula responder de una forma coordinada a una serie de estímulos divergentes que puedan llegar a la vez. La vía de las p38MAPK es uno de los sistemas más conservados y, por lo general, convierte una señal extracelular adversa (como irradiación, choque térmico u osmótico), daños en el DNA, o citoquinas, en una respuesta celular específica que permite a las células adaptarse a los cambios en su entorno (1). El grupo de las p38MAPK está compuesto por cuatro proteínas quinasas, p38 α , p38 β , p38 γ y p38 δ codificadas por diferentes genes. Las p38MAPK están reguladas por fosforilación mediada por las quinasas MKK3 y MKK6 y se pueden subdividir en dos grupos, por un lado las p38 α y p38 β y por otro las p38 γ y p38 δ , que se diferencian en: su patrón de expresión tisular, especificidad de sustrato y sensibilidad a compuestos inhibidores (1). Las características diferenciales entre los dos subgrupos de p38MAPK indican que pueden tener funciones fisiológicas muy diferentes. La p38 α es la isoforma de la que más información se tiene ya que al ser muy abundantemente en

SEBBM
SEBBM

Sociedad Española
de Bioquímica y
Biología Molecular

todos los tejidos es la más estudiada. Casi la totalidad de las publicaciones donde se mencionan las p38MAPK se refieren a la p38 α . Contrariamente, existen pocos estudios encaminados a comprender las características específicas de las p38 γ y p38 δ también llamadas p38MAPK alternativas (2), pero no por ello son menos importantes, como veremos a continuación.

In vivo las p38MAPK contribuyen al control de multitud de procesos celulares y está bien documentado que desempeñan un papel fundamental en la regulación de la respuesta inmune, no sólo controlando la producción de citoquinas, sino modulando la activación de otras vías de señalización también implicadas en este proceso (1-3). Las p38MAPK tienen un papel dual en inflamación al ser activadas en respuesta a citoquinas inflamatorias y a su vez regular la síntesis de las mismas, lo cual ha despertado el interés de las empresas farmacéuticas en utilizar a estas quinasas como diana terapéutica para el tratamiento de enfermedades inflamatorias (1). La p38 α es la mejor caracterizada en términos de su papel en la inflamación y su papel en otros procesos entre los que se incluye el desarrollo de tumores está bien establecido (1, 2). En los últimos años las evidencias que implican a las p38MAPK alternativas, p38 γ y p38 δ , en diabetes, cáncer, regeneración muscular e inflamación han ido creciendo (2-7). Utilizando macrófagos derivados de médula ósea y un modelo de choque séptico en ratón, demostramos que p38 γ y p38 δ tienen una función esencial hasta entonces desconocida en la respuesta inmune modulando la producción de citoquinas inflamatorias, como TNF α , IL1 β o IL6, a diferentes niveles: (i) regulando la expresión de componentes de otras vías de señalización esenciales para la síntesis de citoquinas durante la respuesta inmune, y/o (ii) modulando directamente la transcripción de citoquinas (3). Asimismo, ratones que carecen de p38 γ y p38 δ muestran una menor susceptibilidad al choque séptico, menos síntomas de artritis en un modelo de artritis inducida por colágeno, o menos colitis y dermatitis inducidas químicamente (3-6).

Además de la función crítica de p38 γ y p38 δ en inflamación, estas proteínas también juegan un papel oncogénico en ciertos escenarios al regular procesos implicados en la transformación celular maligna, como: la

inhibición por contacto; migración celular; apoptosis; proliferación y tumorigénesis (7). Recientemente hemos demostrado que p38 γ y p38 δ son un vínculo entre la inflamación crónica y el cáncer. Utilizando modelos de cáncer de colon asociado a colitis y de cáncer de piel, mediante el tratamiento con agentes químicos pro-cancerígenos y pro-inflamatorios, hemos mostrado que los ratones deficientes en p38 γ y p38 δ no sólo muestran una menor producción de citoquinas y reclutamiento de células del sistema inmune en los focos de inflamación, sino que desarrollan menos tumores en el colon y en la piel (5, 6). Por todo esto no hay que ignorar el papel fundamental que estas quinasas desempeñan en el desarrollo de distintos tipos de patologías asociadas a inflamación, así como a procesos fisiológicos en los que la inflamación sea clave; además, todos estos hallazgos posicionan a las p38MAPK alternativas como posibles dianas terapéuticas para enfermedades inflamatorias y también para algunos tipos de cáncer. El uso de p38 γ y p38 δ como dianas terapéuticas podría obviar los efectos pleiotrópicos y adversos de numerosos inhibidores de p38 α MAPK que se están probando en la actualidad en el tratamiento de algunas enfermedades inflamatorias (1).

Referencias

1. Cuenda A & Rousseau S (2007) p38 MAP-kinases pathway regulation, function and role in human diseases. *Biochim Biophys Acta*. 1773, 1358-1375. PubMed PMID: 17481747.
2. Risco A & Cuenda A (2011) New insights into the p38 γ and p38 δ MAPK pathways. *Journal of Signal Transduction* 2012: 520289. doi: 10.1155/2012/520289.
3. Risco A, Del Fresno C, Mambol A, Alsina-Beauchamp D, Mackenzie KF, Yang HT, Barber DF, Morcelle C, Arthur JS, Ley SC, Ardavin C & Cuenda A (2012) p38 γ and p38 δ kinases regulate the Toll-like receptor 4 (TLR4)-induced cytokine production by controlling ERK1/2 protein kinase pathway activation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 109, 11200-5. doi: 10.1073/pnas.1207290109.
4. Criado G, Risco A, Alsina-Beauchamp D, Pérez-Lorenzo MJ, Escós A & Cuenda A (2014). Alternative p38 mitogen-activated protein kinases are essential for collagen-induced arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 66, 1208-17. doi: 10.1002/art.38327.
5. del Reino P, Alsina-Beauchamp D, Escós A, Cerezo-Guisado MI, Risco A, Aparicio N, Zur R, Fernandez-Estévez M, Collantes E, Montans J & Cuenda A (2014) Pro-oncogenic role of alternative p38 mitogen-activated protein kinases p38 γ and p38 δ . *Cancer Research* 74, 6150-60. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-14-0870.
6. Zur R, Garcia-Ibanez L, Nunez-Buiza A, Aparicio N, Liappas G, Escós A, Risco A, Page A, Saiz-Ladera C, Alsina-Beauchamp D, Montans J, Paramio JM & Cuenda A. (2015) Combined deletion of p38 γ and p38 δ reduces skin inflammation and protects from carcinogenesis *Oncotarget* 6, 12920-35. PubMed PMID: 26079427.
7. Cerezo-Guisado MI, del Reino P, Remy G, Kuma Y, Gallego-Ortega D & Cuenda A. (2011) Evidence of p38 γ and p38 δ involvement in cell transformation processes. *Carcinogenesis*. 32(7), 1093-1099. doi: 10.1093/carcin/bgr079.

Figura. Esquema de las funciones de las p38MAPK alternativas

