

# SEBBM DIVULGACIÓN

## ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



### Papel del TGF- $\beta$ en carcinogénesis: ¿Ángel o demonio?

**Isabel Fabregat**  
 Institut de Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL), Universidad de Barcelona

#### Biografía Resúmen

Isabel Fabregat es Doctora por la Universidad Autónoma de Madrid desde 1983. Realizó dos estancias postdoctorales, la primera en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, UCM (1987-1988), la segunda en el Imperial Cancer Research, Londres (1989-1990). Inició su línea independiente de investigación en la UCM, a principios de los años 90, enfocada al estudio de los mecanismos que regulan la proliferación, diferenciación y muerte de las células hepáticas. Durante el curso 1997-1998 realizó una estancia sabática en la USCD, San Diego, CA-USA y en 2004 se trasladó con parte de su grupo al Institut de Investigació Biomèdica de Bellvitge (IDIBELL, L'Hospitalet, Barcelona), donde es actualmente investigadora y profesora asociada de la Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona y dirige el grupo de investigación "Claves Biológicas del fenotipo invasivo y metastásico". En los últimos años la línea de investigación de su laboratorio se ha enfocado al estudio del papel del factor de crecimiento transformante-beta en hepatocitos y células tumorales del hígado. Isabel Fabregat ha desempeñado diversos cargos de dirección académica y/o científica y forma parte de comités científicos nacionales e internacionales. Ha publicado más de 90 trabajos en revistas internacionales y dirigido 10 tesis doctorales, dos de las cuales fueron premiadas por la Real Academia de Doctores.

**El TGF-  $\beta$  es un importante inhibidor del crecimiento e inductor de apoptosis en un gran número de tipos celulares. Muchos tumores se vuelven refractarios a sus efectos supresores debido, fundamentalmente, a defectos en vías de señalización intracelular. En esta situación, el TGF-  $\beta$  contribuye a la progresión tumoral, ya que estimula la migración/invasividad celular, induce angiogénesis y suprime el sistema inmune.**

#### Summary

**TGF-  $\beta$  is an important growth inhibitor and apoptosis inducer in a relevant number of cell types. Many tumors become refractory to its suppressor effects mainly due to defects in intracellular signal pathways. Under these circumstances, TGF-  $\beta$  might contribute to tumor progression, since it enhances cell migration and invasion, induces angiogenesis and suppresses the immune system.**

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

HEMEROTECA:

[http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos\\_10/acercate-a-nuestros-cientificos\\_107](http://www.sebbm.es/ES/divulgacion-ciencia-para-todos_10/acercate-a-nuestros-cientificos_107)

El factor de crecimiento transformante tipo beta (TGF-  $\beta$ ) es miembro de una superfamilia de factores polipeptídicos que inhiben el crecimiento e inducen apoptosis en un gran número de tipos celulares, particularmente células epiteliales (1). Se han descrito diferentes clases de receptores de la familia del TGF-  $\beta$ , entre los que destacan el T $\beta$ RI y el T $\beta$ RII, que tienen actividad serina-treonina proteína quinasa en su dominio citoplasmático y forman heterodímeros para ser activos. El receptor II tiene una actividad quinasa constitutiva. La unión del TGF- $\beta$  al receptor II es reconocida por el receptor I, uniéndose a él para formar un complejo. A continuación, el receptor I es fosforilado por el II, lo que estimula su actividad serina-treonina quinasa, con la subsiguiente fosforilación de distintos miembros de la familia de proteínas Smad (R-Smads: Smad2 y Smad3 en el caso del TGF- $\beta$ 1). Estas proteínas fosforiladas se unen a otro miembro de la familia Smad (Co-Smad: Smad 4) y, como resultado, se produce su translocación al núcleo, donde interacciona de forma célula-específica con otros factores de transcripción, para finalmente regular la expresión génica. Una de las principales consecuencias de la unión de TGF- $\beta$  a sus receptores es su capacidad de inhibir el crecimiento y regular diferenciación y muerte celular. Se ha demostrado que el TGF- $\beta$  inhibe las actividades de los complejos ciclina D-Cdk4/6 y ciclina E/Cdk2 (reguladores del ciclo celular), lo que conduce a la hipofosforilación de p-Retinoblastoma y a una disminución de la actividad transcripcional de E2Fs. En definitiva, se produce una parada del ciclo celular. Estos efectos inhibidores se han asociado con la capacidad del TGF- $\beta$  de aumentar la expresión de los inhibidores de ciclinas (CKIs) p15Ink4B, p21Cip1 y p27Kip1. Además, el TGF- $\beta$  es capaz de inducir muerte celular mediante la producción de especies reactivas de oxígeno y/o activando las rutas de c-Jun-N-terminal quinasa (JNK), o de DAP quinasa (DA PK: Death Associated Protein Kinase), así como interfiriendo con algunas rutas de supervivencia (como la fosfatidilinositol-3-quinasa, PI3-K), activando finalmente la ruta mitocondrial de muerte.

En estadios iniciales de tumorigénesis, un gran número de células pierde su respuesta al TGF- $\beta$  en términos de inhibición del crecimiento y/o activación de apoptosis (2). Por consiguiente, el TGF- $\beta$ , sus receptores y las moléculas transductoras son supresores de tumores. Sin embargo, se ha sugerido que la mayoría de los tumores humanos se vuelven refractarios a los efectos inhibidores del crecimiento inducidos por TGF- $\beta$

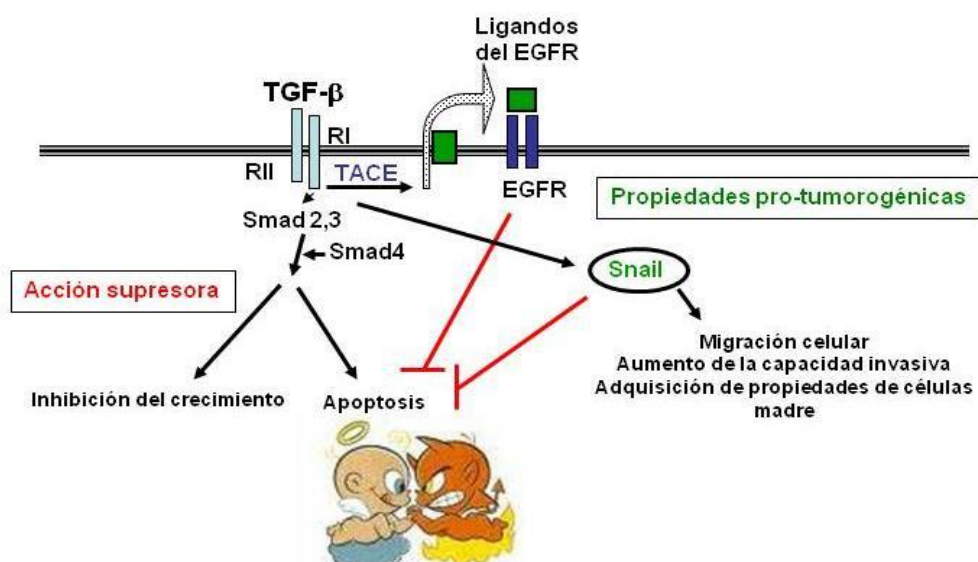
debido a des-regulación de otras vías de señalización, por ejemplo, la ruta de Ras/MAPK/ERKs. A modo de ejemplo, la sobreactivación de la vía de las ERKs confiere resistencia a los efectos pro-apoptóticos del TGF- $\beta$  en células de carcinoma hepatocelular humano, antagonizando su capacidad de inducir la expresión de una proteína esencial para el mecanismo de muerte celular (NOX4) (3). Además, en las células tumorales el TGF- $\beta$  puede también activar rutas mitogénicas y de supervivencia celular, tales como la ruta de Ras/MAPK y la PI3-K/Akt, bien directamente o mediante la transactivación de otros receptores como el del EGF o el del PDGF (4, 5, ver figura). Un desplazamiento a favor de las rutas pro-mitogénicas y de supervivencia sobre las de inhibición del crecimiento y apoptosis permite a las células escapar a los efectos supresores del TGF- $\beta$ , manteniendo la respuesta a esta citoquina en otros aspectos, tales como pérdida de expresión de moléculas de adhesión celular, lo que conduce a un aumento de su capacidad migratoria. Además, es conocido que el TGF- $\beta$  estimula angiogénesis (formación de vasos sanguíneos) y suprime el sistema inmune, procesos que contribuyen a la progresión tumoral (1). Un gran porcentaje de tumores humanos muestran sobre-expresión de TGF- $\beta$ 1, que suele asociarse a mal pronóstico. Durante los últimos años en nuestro laboratorio hemos demostrado que los hepatocitos fetales y las células tumorales del hígado resisten a los efectos apoptóticos del TGF- $\beta$  y responden a este factor induciendo la expresión del factor de transcripción Snail (6), que media procesos de transición epitelio-mesénquima (TEM) reprimiendo la expresión de genes de adhesión celular, entre los que se encuentra la cadherina-E. Hemos descrito que este proceso también produce des-diferenciación celular (la célula adquiere algunas propiedades de células madre) (7), conduce a un aumento de la capacidad migratoria celular, y, simultáneamente, confiere resistencia a apoptosis (6). En definitiva, las células adquieren un nuevo fenotipo mucho más invasivo y metastático.

Concluyendo, el TGF- $\beta$  tiene efectos bifásicos durante la tumorigénesis, actuando tempranamente como un supresor tumoral y contribuyendo más tarde a la progresión del tumor, a través de sus acciones paracrinas o autocrinas sobre las células tumorales y su entorno. Las

estrategias para el desarrollo de fármacos antitumorales deberán tener en cuenta este comportamiento dual. Es fundamental el avance en los conocimientos de las vías de señalización que originan los diferentes efectos, con el fin de progresar en la búsqueda de drogas que puedan inhibir específicamente sus efectos promotores (movilidad celular, angiogénesis, inmunosupresión, etc.), pero mantengan la respuesta de las células tumorales al TGF- $\beta$  en términos de inhibición del crecimiento y/o apoptosis.

## Referencias

1. Massagué J. TGF  $\beta$  and cancer. Cell 2008, 134:215-230.
2. Seoane J. Escaping from the TGF  $\beta$  anti-proliferative control. Carcinogenesis 2006, 27:2148-2156.
3. Caja L, Sancho P, Bertran E, Iglesias-Serret D, Gil J, Fabregat I. Overactivation of the MEK/ERK pathway in liver tumor cells confers resistance to TGF- $\beta$ -induced cell death through impairing up-regulation of the NADPH oxidase NOX4. Cancer Res 2009, 69:7595-602.
4. Murillo, MM, del Castillo, G, Sánchez, A, Fernández, M and Fabregat, I. Involvement of EGF receptor and c-Src in the survival signals induced by TGF- $\beta$ 1 in hepatocytes. Oncogene 2005, 24:4580-4587.
5. Bruna A, Darken RS, Rojo F, Ocaña A, Peñuelas S, Arias A, Paris R, Tortosa A, Mora J, Baselga J, Seoane J. High TGF $\beta$ -Smad activity confers poor prognosis in glioma patients and promotes cell proliferation depending on the methylation of the PDGF-B gene. Cancer Cell 2007, 11:147-60.
6. Franco DL, Mainez J, Vega S, Sancho P, Murillo MM, de Frutos CA, Del Castillo G, López-Blau C, Fabregat I, Nieto MA. Snail1 suppresses TGF- $\beta$ -induced apoptosis and is sufficient to trigger EMT in hepatocytes. J Cell Sci 2010, 123:3467-77.
7. Caja L, Bertran E, Campbell J, Fausto N, Fabregat I. The transforming growth factor-beta (TGF- $\beta$ ) mediates acquisition of a mesenchymal stem cell-like phenotype in human liver cells. J Cell Physiol 2011, 226:1214-23.



*Figura. Papel dual del TGF- $\beta$  en células tumorales del hígado. El TGF- $\beta$  en la misma célula media tanto señales supresoras como promotoras de tumorigénesis. Del balance entre estas señales depende el destino celular.*