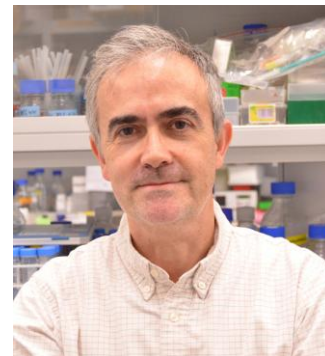


SEBBM DIVULGACIÓN

ACÉRCATE A NUESTROS CIENTÍFICOS



Señalización de estrés en la homeostasis tumoral: implicaciones terapéuticas

Especial XL Congreso SEBBM

DOI: http://dx.doi.org/10.18567/sebbmdiv_ANC.2017.10.1

Ángel R. Nebreda

Profesor de Investigación ICREA en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona)

Biografía Resumen

Ángel R. Nebreda es Profesor de Investigación ICREA en el Instituto de Investigación Biomédica de Barcelona (IRB Barcelona). Licenciado y Doctor en Biología por la Universidad de Salamanca, realizó estancias posdoctorales en los National Institutes of Health de Bethesda, USA (1987-1991) y en el Cancer, Research-UK London Institute de South Mimms, UK (1992-1995). Antes de incorporarse al IRB Barcelona, ha trabajado como jefe de grupo en el European Molecular Biology Laboratory de Heidelberg, Alemania (1995-2004) y en el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas de Madrid (2004-2010). Su principal interés son los mecanismos de regulación celular mediados por proteína-quinasas. Durante los últimos años su grupo se ha centrado en estudiar las funciones biológicas de la señalización de estrés mediada por la quinasa p38 α sobre todo en el contexto de la tumorigénesis. Ha sido elegido miembro de la European Molecular Biology Organization y ha obtenido proyectos Advance y Proof of Concept del European Research Council.

p38 α es una proteína quinasa ubicua que principalmente regula la respuesta al estrés, pero también puede integrar señales que afectan a otros procesos dependiendo del contexto y del tipo celular. Las células epiteliales utilizan p38 α para establecer diversos mecanismos de supresión tumoral. Sin embargo, en algunas ocasiones, p38 α puede facilitar la supervivencia y la proliferación de las células cancerosas, favoreciendo la progresión del tumor.

Summary

p38 α is a ubiquitous protein kinase that plays a key role in the response to stress but can also integrate signals that affect other processes in a cell context -and cell type- specific manner. It is well established that epithelial cells rely on p38 α to engage various tumour suppressor mechanisms. However, p38 α can sometimes facilitate the survival and proliferation of cancer cells, therefore enabling tumour progression.

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

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

La transducción de señales es el proceso que permite a las células interpretar la información disponible en su entorno y responder en consecuencia. Su mal funcionamiento es responsable de numerosas patologías. La proteína quinasa p38 α es un miembro de la familia MAPK (*mitogen-activated protein kinases*) que se expresa en la mayoría de las células y juega un papel clave en la respuesta al estrés ambiental. Sin embargo, p38 α también puede regular otros procesos no relacionadas con el estrés; por ejemplo, se ha implicado en la proliferación, diferenciación o motilidad de algunos tipos celulares. Como todas las quinasas, p38 α fosforila otras proteínas, es decir añade grupos fosfatos, lo que normalmente modifica la estructura y suele tener consecuencias importantes para la función de las proteínas. Una de las razones por las que p38 α puede realizar diversas funciones es por su capacidad para fosforilar numerosas proteínas, probablemente más de 300. Otros factores que pueden influir en las funciones reguladas por esta ruta de señalización son la disponibilidad de sustratos en cada tipo de célula, el número de moléculas de p38 α que se activan y su capacidad para modular otras rutas de señalización que pueden cooperar o interferir con p38 α [1].

Una de las funciones más comunes de p38 α es detener o ralentizar la progresión del ciclo celular, lo que permite organizar los mecanismos de adaptación y reparación necesarios para la supervivencia celular en la respuesta al estrés. Curiosamente, estudios basados en ratones modificados genéticamente indican que, en condiciones de homeostasis, p38 α también regula negativamente la proliferación celular lo que constituye un mecanismo potencial de supresión tumoral. Existen evidencias de que la capacidad de p38 α para regular la homeostasis tisular integrando señales que equilibran la proliferación y la diferenciación celular con la inducción de apoptosis interfiere

con la transformación maligna de las células epiteliales [2].

Por otra parte, estudios recientes en modelos de ratón han demostrado que p38 α puede contribuir a la progresión tumoral *in vivo*. Así, en un modelo de tumorigénesis de colon asociado a la inflamación, la eliminación de p38 α en las células epiteliales del intestino favorece la formación de tumores, apoyando que p38 α suprime el inicio del tumor en el epitelio del colon. Sin embargo, una vez que los tumores de colon se han desarrollado, la eliminación de p38 α de las células epiteliales reduce tanto el tamaño medio de los tumores como la carga tumoral [3]. Estos resultados indican que p38 α funciona como supresor tumoral en las células epiteliales normales, pero en estadios posteriores pasa a ser importante para la supervivencia y la proliferación de las células epiteliales transformadas, facilitando la progresión de los tumores de colon. Experimentos utilizando xenografías derivadas de tumores de distintos pacientes, apoyan la importancia de p38 α en el crecimiento de los tumores de colon humano. También existen evidencias en otros tipos de cáncer que avalan funciones pro-tumorigénicas de p38 α en estadios tumorales avanzados [4].

Otro aspecto a considerar sobre la regulación de la homeostasis tumoral por p38 α con implicaciones terapéuticas, es su contribución a la supervivencia de las células tumorales en respuesta a agentes quimioterapéuticos. Por ejemplo, en un modelo de cáncer de mama en ratón, la inhibición farmacológica de p38 α potencia la capacidad del cisplatino para reducir el tamaño y la malignidad de los tumores *in vivo* [5]. De forma similar, los inhibidores farmacológicos de p38 α sensibilizan a las terapias con sorafenib en un modelo de carcinoma hepático con *Smac-mimetics* en un modelo de leucemia mieloide aguda en ratones [4, 6]. Por tanto, resulta tentador proponer que los inhibidores de p38 α pueden ayudar a superar la resistencia de las células tumorales a determinadas terapias.

En resumen, la capacidad de p38 α para orquestar respuestas adaptativas a condiciones desfavorables es importante para la respuesta al estrés de la célula normal,

y puede ser utilizada por la célula tumoral para mantener su homeostasis y facilitar el crecimiento del tumor. Así pues, p38 α ayuda a mantener la homeostasis de la célula epitelial normal, interfiriendo con la formación de tumores. Sin embargo, durante el proceso de transformación maligna no se pierde la funcionalidad de p38 α y algunos tipos de células tumorales se aprovechan de la versatilidad de esta ruta para controlar procesos que facilitan su supervivencia tanto durante el desarrollo tumoral como en respuesta a las terapias convencionales. Sería interesante elucidar los tipos de tumores y fármacos quimioterapéuticos que podrían beneficiarse de la inhibición de p38 α , así como el efecto que en diferentes tipos de células del estroma tumoral tiene p38 α sobre la formación del tumor y la respuesta terapéutica. Evidentemente se necesitan más estudios para concretar el potencial de los inhibidores de p38 α en la terapia del cáncer, pero los resultados recientes son alentadores.

Referencias:

1. Cuadrado, A. & Nebreda, A. R. (2010) Mechanisms and functions of p38 MAPK signalling. *Biochem J.* **429**, 403-17.
2. Wagner, E. F. & Nebreda, A. R. (2009) Signal integration by JNK and p38 MAPK pathways in cancer development. *Nat Rev Cancer.* **9**, 537-49.
3. Gupta, J., del Barco Barrantes, I., Igea, A., Sakellariou, S., Pateras, I. S., Gorgoulis, V. G. & Nebreda, A. R. (2014) Dual function of p38a MAPK in colon cancer: suppression of colitis-associated tumor initiation but requirement for cancer cell survival. *Cancer Cell.* **25**, 484-500.
4. Igea, A. & Nebreda, A. R. (2015) The Stress Kinase p38a as a Target for Cancer Therapy. *Cancer Res.* **75**, 3997-4002.
5. Pereira, L., Igea, A., Canovas, B., Dolado, I. & Nebreda, A. R. (2013) Inhibition of p38 MAPK sensitizes tumour cells to cisplatin-induced apoptosis mediated by reactive oxygen species and JNK. *EMBO Mol Med.* **5**, 1759-74.
6. Lalaoui, N., Hanggi, K., Brumatti, G., Chau, D., Nguyen, N. Y., Vasilikos, L., et al. (2016) Targeting p38 or MK2 Enhances the Anti-Leukemic Activity of Smac-Mimetics. *Cancer Cell.* **29**, 145-58.

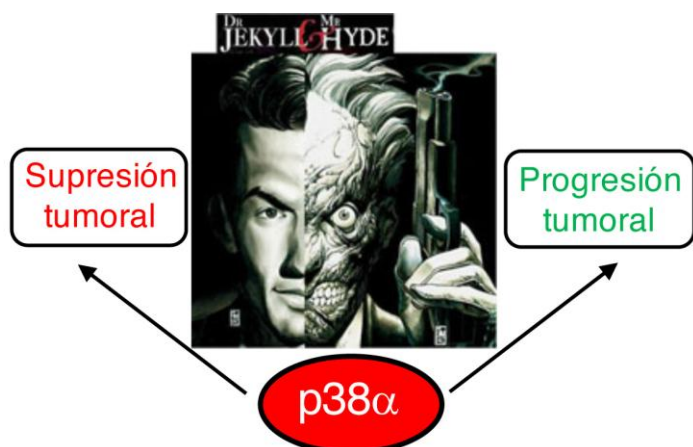


Figura: Diferentes efectos de la señalización por p38 α en la tumorigénesis.