



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE
MADRID

PAPEL DE LA QUINASA p38MAPK COMO DIANA TERAPÉUTICA EN CÁNCER

TFG. Convocatoria junio 2017

IRENE ROMÁN HORTIGÓN

FACULTAD DE FARMACIA

INTRODUCCIÓN

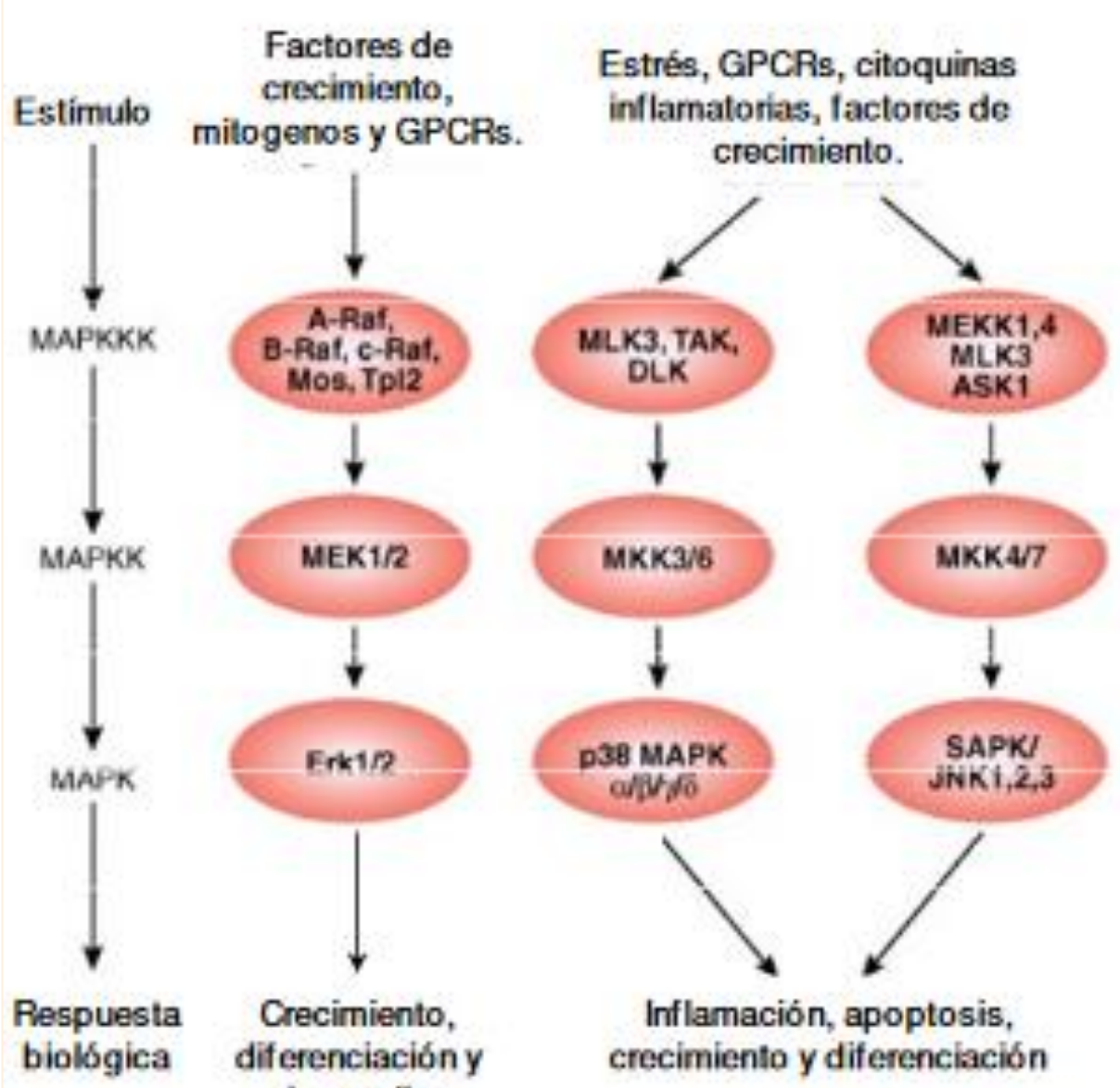


Figura 1. Familia de las MAPKs (5).

Diferentes estímulos, tales como factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias o señales de estrés extracelulares pueden activar las cascadas de MAP quinasa. La secuencia MAP3K, MAP2K, MAPK, indica el orden en el que los componentes se van activando consecutivamente mediante reacciones de fosforilación.

- ❖ **MAPKs:** son una superfamilia de Ser/Thr quinasa con función relevante en la transducción de señales de células eucariotas, entre las que se incluyen las p38 MAPKs. Regulan diversas funciones celulares como la proliferación, migración, muerte celular programada, supervivencia, etc.
- ❖ **CÁNCER:** es el resultado de una acumulación aditiva y sucesiva de mutaciones en protooncogenes y genes supresores de tumores que codifican componentes celulares que gobiernan rutas de señalización celular, cuya desregulación, a cualquier nivel, puede provocar una proliferación descontrolada y, eventualmente, el desarrollo tumoral.
- ❖ **PROGRESIÓN TUMORAL:** los tumores pueden seguir una secuencia de eventos que, de manera conjunta, dan lugar a un proceso metastásico:
INVASIÓN LOCAL → INTRAVASACIÓN → DISEMINACIÓN → ADHERENCIA → EXTRAVASACIÓN → COLONIZACIÓN DE ÓRGANOS
- ❖ **LATENCIA TUMORAL “ TUMOR DORMANCY”:** el periodo de latencia consiste en la detención del crecimiento de las células diseminadas del tumor (DTCs) durante años, incluso década. Esto permite, a veces, a las DTCs evadir tratamientos farmacológicos.

METODOLOGÍA

Revisión bibliográfica de artículos procedentes de buscadores: PubMed, Sciencedirect, Search Medicina, SciELO y de otras páginas de información como la del Centro de Investigación del Cáncer (CIC) y monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.

OBJETIVOS

1. Caracterización del papel de p38α MAPK en cáncer.
2. Función de p38 MAPK en la latencia tumoral.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Acción dual de p38α

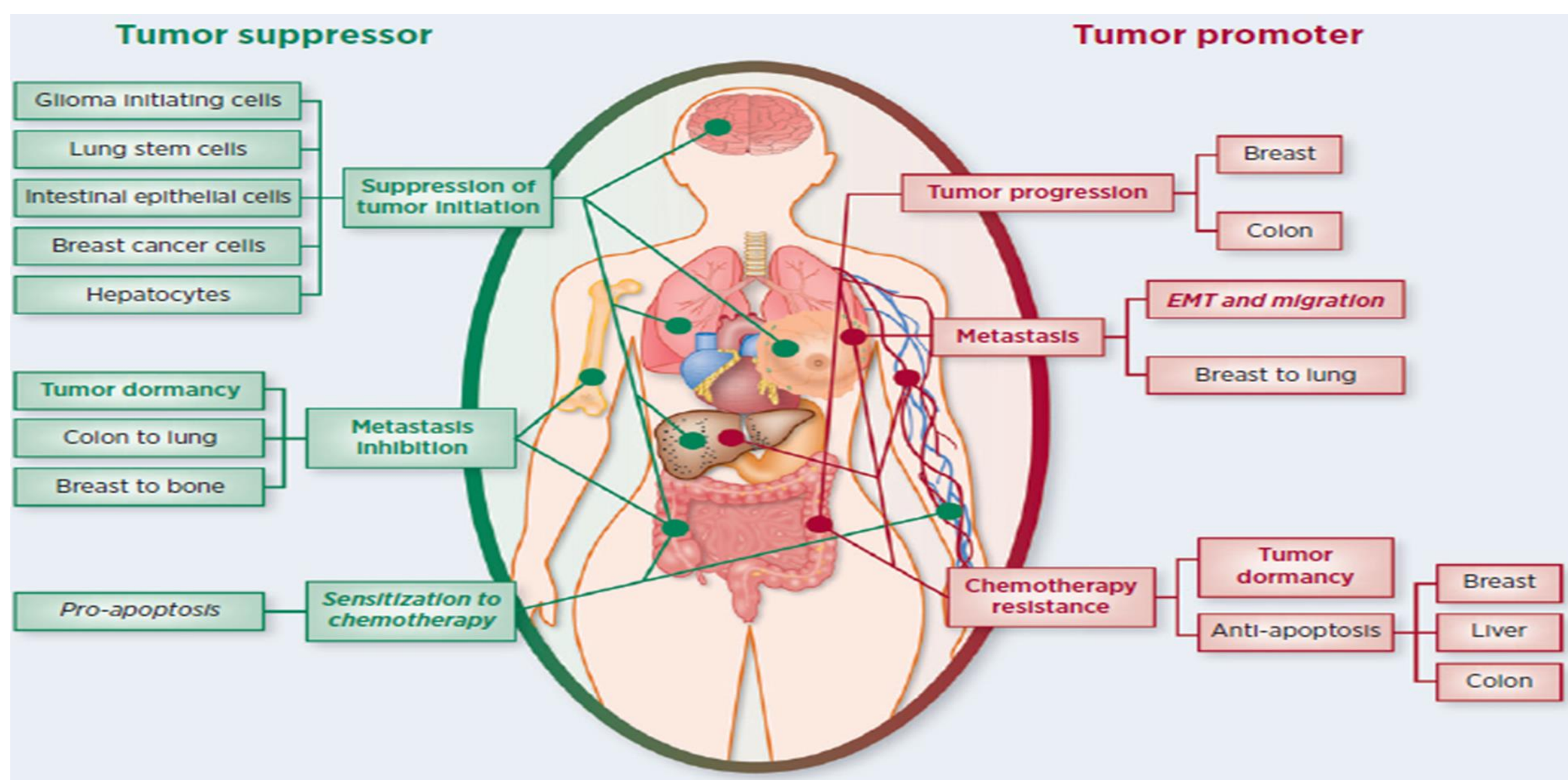
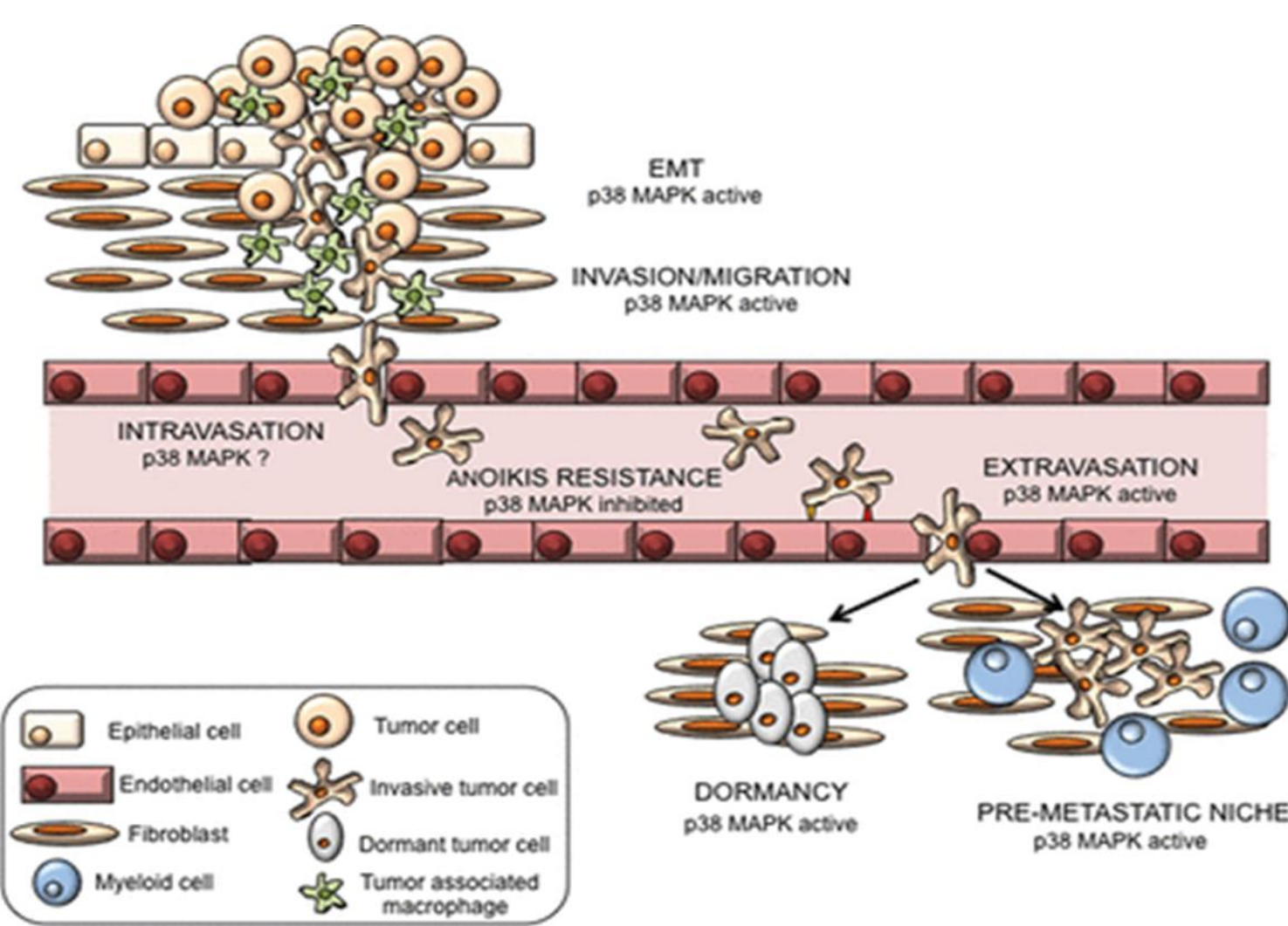


Figura 2. Papel que juega “in vivo” la en la tumorigénesis (1).

Como supresor de tumores (verde) p38α tiene un papel fundamental, ya que participa en procesos de proliferación, diferenciación y apoptosis. Además, p38α también puede actuar como promotor de tumores (rojo), pues facilita la supervivencia de células tumorales, quimioresistencia y su diseminación.

Figura 3. Papel de p38 MAPKs en metástasis (2).

p38 MAPKs activado participa en procesos de transición epitelio-mesénquima (EMT) en el tumor primario y proporciona a las células cancerosas la capacidad de invasión, intravasación y extravasación. La inhibición de p38 MAPK ha sido asociada a la resistencia a anoikis permitiendo la supervivencia de las células tumorales. Las células tumorales diseminadas pueden entrar en estado de latencia debido a una elevada actividad de p38 MAPK en combinación con una baja actividad de ERK 1/2.



Latencia Tumoral “Tumor Dormancy”

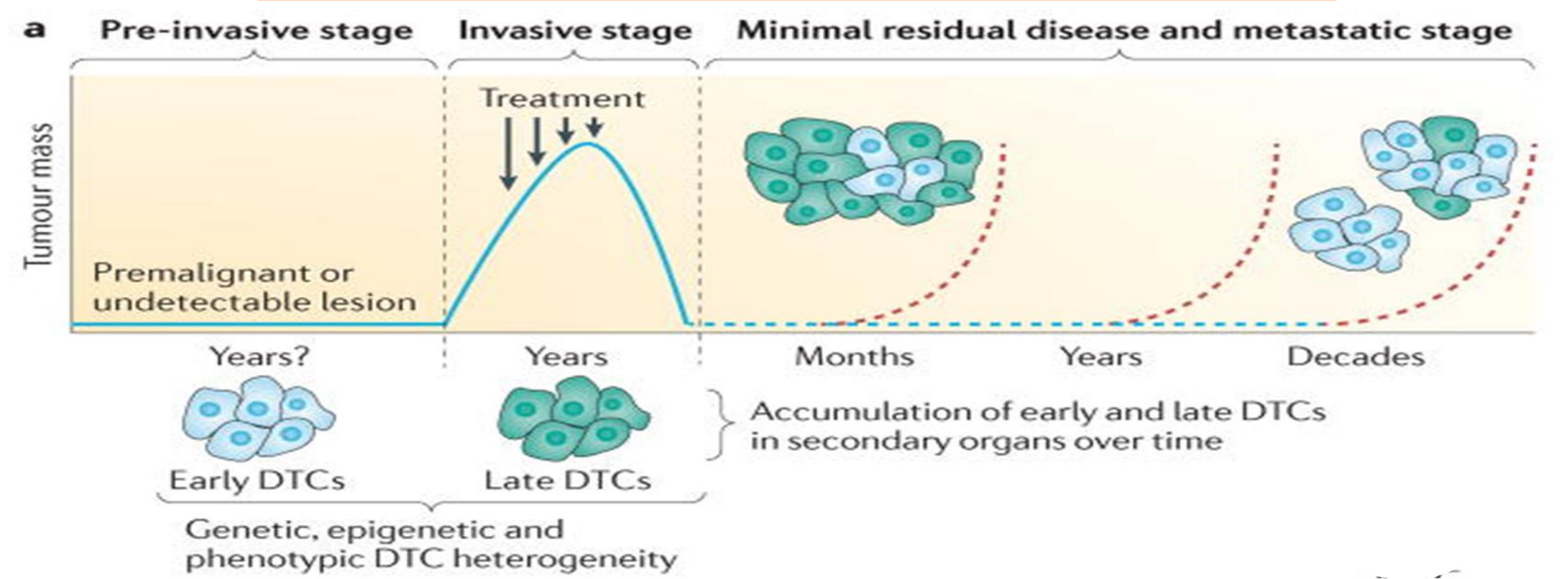


Figura 4. Periodo de latencia de células diseminadas del tumor (DTCs) heterogéneas (3). Después de la resección y/o el tratamiento del tumor primario, la masa tumoral decrece y la enfermedad residual se caracteriza por la presencia de las DTCs, las cuales pueden ser detectadas al cabo de años (línea de puntos azul). Las DTCs que se originan una vez que se ha consolidado el tumor primario (verdes) dan lugar a lesiones metastásicas tempranas. Sin embargo, las DTCs originadas durante el periodo de malignización de las células, que originarán el tumor primario (azul), entran en estado de latencia de manera temprana y se reactivarán décadas más tarde al diagnóstico primario.

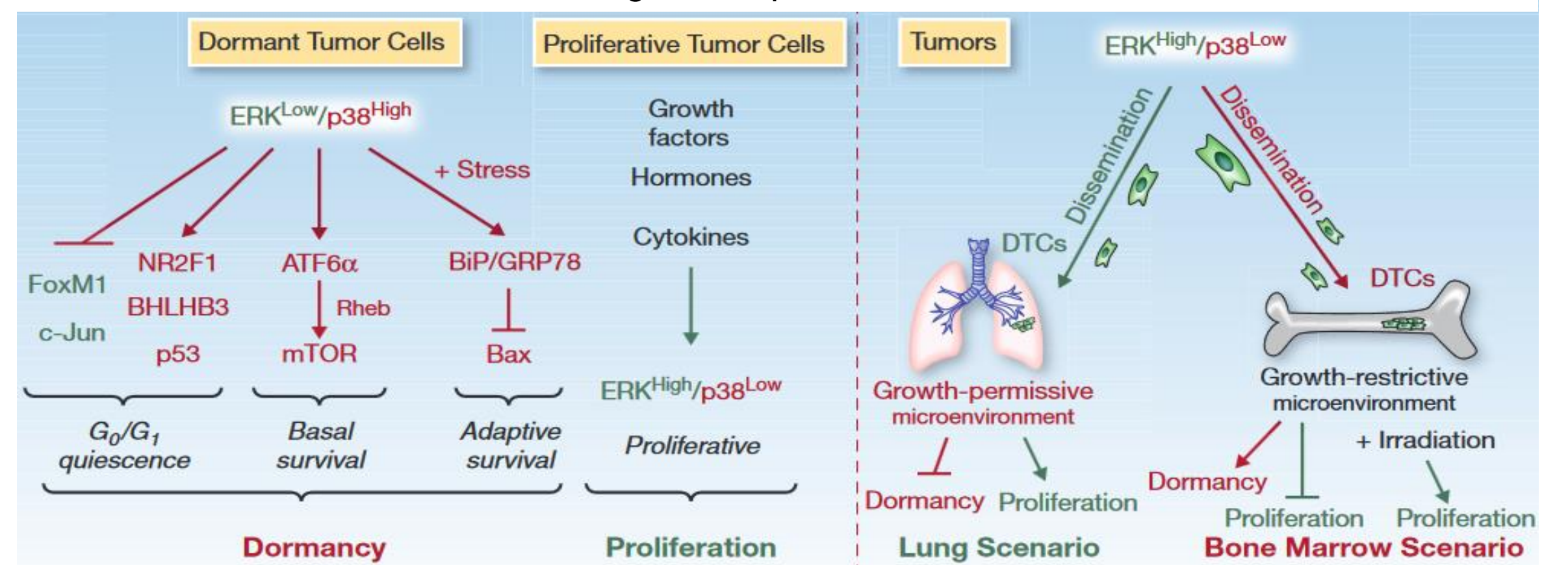


Figura 5. Papel de p38α y ERK 1/2 en la inducción del estado de latencia en las células tumorales (4).

Una alta actividad de p38α y la baja actividad de ERK 1/2 (ERKLow/p38High) inducen la parada del ciclo celular en la fase G0/G1. Debido a la activación de p38 se induce la expresión de los factores de transcripción p53 y BHLHB3 y, a su vez, se produce la inhibición de c-Jun y FoxM1. Debido a ello, las células tumorales entran en estado de latencia.

CONCLUSIONES

- ❖ P38α presenta un papel muy importante durante el desarrollo del cáncer. En función del tipo de cáncer y de su estadio, p38α puede actuar como promotor o supresor del tumor.
- ❖ P38 promueve la generación de metástasis, dado que favorece la migración y la invasión de células tumorales a través de diferentes mecanismos.
- ❖ Altos niveles de la actividad de p38 MAPKs respecto a ERK inducen un estado de latencia en células tumorales diseminadas. En la mayoría de los casos, el estado de latencia permite a las células sobrevivir a los tratamientos quimioterapéuticos. Posteriormente, las DTCs pueden re-activarse y desarrollar un segundo tumor cuando el microambiente que les rodea les vuelve a ser favorable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ana Igea, Angel R Nebreda. The stress kinase p38α as a Target for cancer therapy. Cancer Res. 2015 Oct. 75(19). pp: 3997-4002.
2. Ivan del Barco Barrantes, Angel R Nebreda. Roles of p38 MAPKs in invasion and metastasis. Biochem. Soc. Trans. 2012. 40. pp: 79-84; doi: 10.1042/BST20110676
3. María Soledad Sosa, Paloma Bragado, Julio A Aguirre Ghiso. Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. Nat Rev Cancer. 2014 may. 14(9). 611-622.
4. María Soledad Sosa, Álvaro Avivar-Valderas, Paloma Bragado, Huel-Chi Wen, Julio A Aguirre-Guiso. ERK1/2 and p38α/β signalling in tumor cell quiescence: opportunities to control dormant residual disease. Clin Cancer Res. Author manuscript. 2012 Sep. 17(18). pp: 5850-5857.
5. Gaston Alfredo Pizzio. Caracterización de las MAP quinasa (MAPKs) clásicas: p38, JNK y ERK en el reloj biológico de los mamíferos.