



# Papel de la p38 MAPK en cáncer colorrectal

María Montero Lázaro

Trabajo Fin de Grado. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Julio 2020

## INTRODUCCIÓN

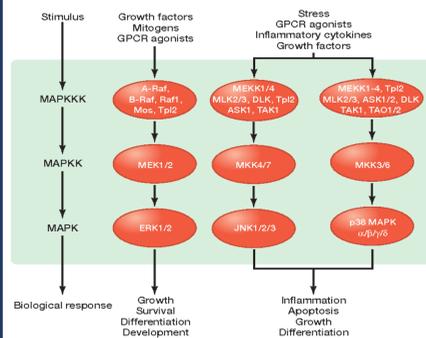


Figura 1. Vías de las MAPKs. Diferentes estímulos tales como factores de crecimiento, citoquinas inflamatorias o señales de estrés extracelular pueden activar las MAPKs. Esto se consigue porque las MAPKKKs, las MAPKKs y las MAPKs se van fosforilando y activando consecutivamente. En respuesta, regulan una gran variedad de actividades celulares que incluyen proliferación celular, diferenciación, supervivencia, muerte y transformación.

## MAPKs

Son proteínas quinasas activadas por mitógenos, que participan en la transducción de señales. Dentro de las MAPKs destacan ERKs, JNKs y p38 quinasas (p38 MAPKs). Todas ellas presentan actividad serina/treonina quinasa, se activan por fosforilación y se inactivan por desfosforilación.

## p38 MAPKs

Existen cuatro isoformas: α, β, γ y δ. p38α es la mejor caracterizada y se expresa en todas las células mientras que p38γ y p38δ presentan patrones de expresión más restringidos. Las p38 MAPKs participan en numerosos procesos celulares como la respuesta inmune, la inflamación y el cáncer.

## Cáncer colorrectal (CCR)

Es el tercer tipo de cáncer más común y la probabilidad de sufrirlo es de un 4%-5%. Es causado por mutaciones, la mayoría inducidas por la inflamación crónica del epitelio del colon, por lo que los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal tienen más riesgo. Dependiendo del origen de la mutación, el CCR se clasifica en esporádico (70%), heredado (5%) y familiar (25%). Las etapas en las que se divide son cinco.

## Metástasis

Cuando se diagnostica el CCR, un 35% de los pacientes presenta metástasis en estadio IV y un 20-50% de los que están en estadio II y III evolucionarán al estadio IV. La metástasis es la propagación del cáncer a un órgano distante, para lo que las células cancerosas necesitan:



## OBJETIVOS

1. Conocer el papel que desempeñan las diferentes isoformas de p38 MAPK en el cáncer colorrectal.
2. Conocer la implicación de las p38 MAPKs en la metástasis del cáncer colorrectal.
3. Determinar la importancia de las p38 MAPKs para el desarrollo de terapias adecuadas en el cáncer colorrectal.

## MATERIAL Y MÉTODOS

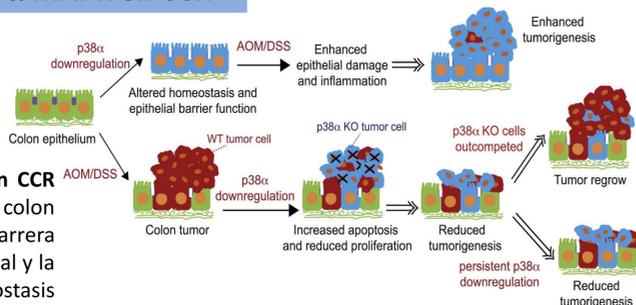
Revisión bibliográfica de artículos científicos buscado en bases de datos como PubMed y Sciencedirect, además de otras páginas de información como MedlinePlus y la SEBBM. La búsqueda se ha llevado a cabo mediante palabras clave, en inglés, y anteponiendo publicaciones más recientes.

## RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### Papel dual de p38α MAPK en CCR

Figura 2. Diferente efecto de la regulación negativa de p38α en el CCR dependiente del estadio de desarrollo tumoral.

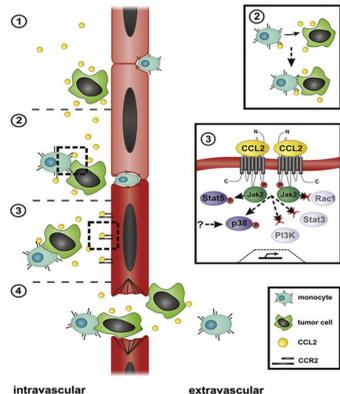
Se ha comprobado que la p38α MAPK en CCR suprime la iniciación del tumor de colon asociado a colitis al regular la función de barrera epitelial, que protege frente al daño epitelial y la inflamación, manteniendo la homeostasis intestinal. Sin embargo, una vez que se han formado los tumores de colon, p38α MAPK favorece el crecimiento tumoral, ya que promueve la proliferación e inhibe la apoptosis de las células epiteliales transformadas. En definitiva, lo que se explica es el papel dual que desempeña p38α en CCR. Además, tanto la regulación negativa a nivel genético como la inhibición farmacológica de p38α en CCR disminuyen la capacidad tumoral y mientras esta inhibición de p38α se mantiene los tumores colorrectales no vuelven a crecer.



Las conclusiones anteriores se han obtenido a partir de modelos de ratón en los que se ha empleado el protocolo AOM/DSS, que combina un carcinógeno y un tóxico que induce colitis, respectivamente. Pero, además, existen otros estudios realizados con xenotrasplantes derivados de pacientes, que confirman el papel de p38 MAPK en la progresión del tumor colorrectal, amplían los resultados anteriores a nivel molecular y respaldan el interés de usar inhibidores de p38 MAPK para el tratamiento del CCR.

### Metástasis en CCR

Figura 4. Modelo que representa la actuación del eje CCL2-CCR2.



El CCR normalmente produce metástasis en hígado y pulmón. De forma habitual se desarrolla después de un periodo de latencia, que en el CCR es variable llegando hasta los 5 años. La estrategia terapéutica actual para acabar con las células residuales es la quimioterapia, aunque no es muy efectiva, por lo que inmunoterapias y terapias dirigidas se proponen también como nuevos modelos terapéuticos en desarrollo para tratar la enfermedad avanzada.

La heterogeneidad intratumoral y en concreto el microambiente tumoral son clave para entender la progresión metastásica y la resistencia terapéutica. Se ha comprobado la relación entre la regulación positiva de la quimioquina CCL2 en el carcinoma de colon en estadio IV y la capacidad metastásica. El esquema muestra cómo las células tumorales que expresan CCL2 atraen monocitos (1 y 2), desencadenan la permeabilidad vascular (3) y migran a través del endotelio (4). La activación de CCR2 dependiente de células tumorales en el endotelio induce la fosforilación de JAK2, Stat5 y p38 MAPK, las que son responsables de la inducción de la permeabilidad vascular y la extravasación.

### Terapia frente al CCR

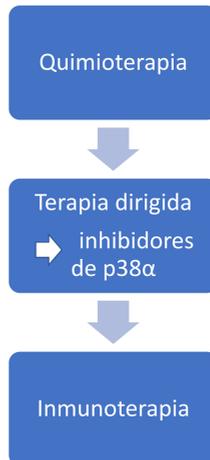


Figura 3. Terapias frente al CCR.

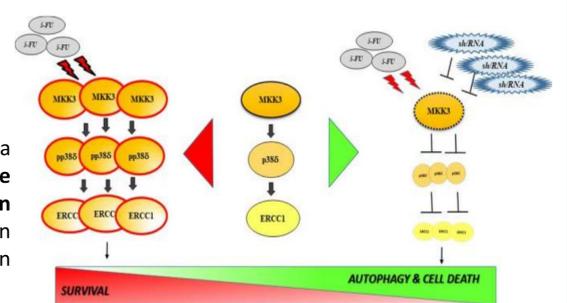
Para el tratamiento del CCR se emplean en numerosos pacientes fármacos quimioterapéuticos, como el cisplatino, el fluorouracilo o el irinotecán. Existen evidencias que demuestran que los inhibidores de p38α potencian el efecto quimioterapéutico de algunos de estos fármacos. Así, las terapias que combinan inhibidores de p38α y fármacos quimioterapéuticos pueden ser estrategias prometedoras para el tratamiento de algunos tipos de cáncer como el CCR.

Otra opción serían las terapias dirigidas y las inmunoterapias, para lo que es importante conocer el microambiente tumoral. Se buscan combinaciones adicionales de terapias dirigidas, además de los inhibidores de MAPK, e inmunoterapias para el tratamiento del CCR. En el primer caso, algunas están aprobadas y otras en ensayos clínicos, mientras que en el segundo caso todas se encuentran en investigación. El desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas requiere de un mayor conocimiento, ya que sobre todo se busca selectividad y especificidad en las terapias.

### Papel de p38δ MAPK en CCR

Figura 5. Diferente respuesta celular al 5-FU mediada por MKK3/p38δ/ERCC1.

Recientemente, se ha descubierto la importante participación de p38δ en CCR, muy relacionada con MKK3 o MAPK quinasa 3, un activador de p38 MAPKs.



A la izquierda del esquema, se muestra cómo la señalización de prosupervivencia generada por MKK3/p38δ/ERCC1 se intensifica en CCR en respuesta al 5-FU. En cambio, a la derecha se muestra cómo en presencia de un inhibidor de MKK3 se evita la activación de la señalización de prosupervivencia desencadenada por 5-FU, y se produce la autofagia y muerte celular de las células del CCR. Esto podría representar una estrategia efectiva y potencialmente segura, de especial interés en pacientes con CCR en fase tardía.

## CONCLUSIONES

- p38α presenta un papel dual en el cáncer colorrectal, ya que actúa como supresor tumoral en las células epiteliales intestinales normales y como inductor tumoral en las células transformadas. En la metástasis, promueve la migración y la invasión de las células tumorales, aunque su papel es complejo.
- La combinación de inhibidores de p38α, junto a otras combinaciones de terapias dirigidas e inmunoterapias, puede resultar prometedor para el tratamiento del cáncer colorrectal, aunque todavía se requiere una mayor investigación. Se busca la especificidad de isoforma de p38 MAPK, de vía de señalización y del estadio.
- El microambiente tumoral es clave tanto en el desarrollo del cáncer como en la generación de metástasis, por lo que su conocimiento puede ser muy relevante para la obtención de terapias específicas.
- Recientemente, se ha puesto de manifiesto la importante participación de p38δ en el cáncer colorrectal, proponiéndose como parte de un mecanismo cuya activación compromete la eficacia del 5-FU.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gupta J et al. Cancer Cell. 2014; 25(4): 484-500. doi: 10.1016/j.ccr.2014.02.019
2. Gupta J et al. Oncotarget. 2015; 6(11): 8539-51. doi: 10.18632/oncotarget.3816
3. Pancione M et al. Curr Med Chem. 2017; 24(14): 1383-1402. doi: 10.2174/0929867324666170227114356
4. Igea A et al. Cancer Res. 2015; 75(19): 3997-4002. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0173
5. Wolf MJ et al. Cancer Cell. 2012; 22(1): 91-105. doi: 10.1016/j.ccr.2012.05.023
6. Stramucci L et al. Cell Death Dis. 2019; 10(842). doi: 10.1038/s41419-019-2083-2
7. Martínez-Limón A et al. Int J Mol Sci. 2020; 21(6): 1913. doi: 10.3390/ijms21061913
8. Tauriello DV et al. Mol Oncol. 2017; 11(1): 97-119. doi: 10.1002/1878-0261.12018
9. Gupta J et al. FEBS J. 2015; 282(10): 1841-1857. doi: 10.1111/febs.13250