



FACULTAD DE FARMACIA, UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

PAPEL DEL RECEPTOR TIROSINA QUINASA EGFR EN LA INFLAMACIÓN HEPÁTICA Y EN EL CARCINOMA HEPATOCELULAR Y SU INTERÉS COMO DIANA TERAPÉUTICA

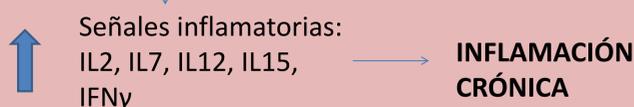
AUTORA: VICTORIA JIMÉNEZ RUIZ

CURSO: 2019/2020

INTRODUCCIÓN

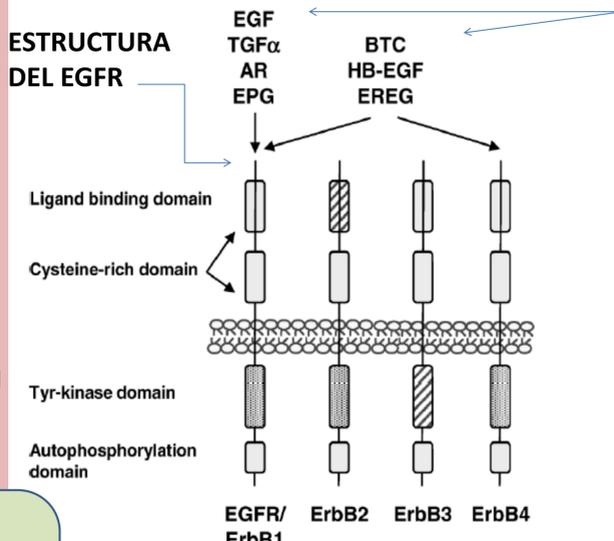
FACTORES DE RIESGO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR (HCC):

- Virus de la hepatitis B y C
- Consumo crónico de alcohol
- Síndrome metabólico y obesidad → NASH
- Hemocromatosis hereditaria



OBJETIVOS

- Estudiar la vía del EGFR y su implicación en la inflamación y en el HCC.
- Establecer la relación entre inflamación y HCC.
- Estudiar las terapias moleculares disponibles para el HCC cuya diana terapéutica es la vía del EGFR.



LIGANDOS: los precursores transmembrana son procesados proteolíticamente y liberados como factores de crecimiento solubles por **enzimas de la familia ADAM**.

La unión ligando-EGFR provoca la autofosforilación del receptor en residuos de tirosina seguido de la fosforilación de proteínas transductoras (Grb2, Grb7), lo que activa rutas intracelulares implicadas en el crecimiento, la proliferación y supervivencia celular:

- **Vía de Ras/ ERKs-MAPK.**
- **Vía de la PI3K: mTOR, NF- κ B.**
- **Vía de la fosfolipasa C.**
- **Proteínas reguladoras de la transcripción STATs.**

Mecanismos de transactivación del EGFR:

- Unión de TNF- α , IL- β o lipopolisacárido con los TLRs.
- Unión de PGE2 con su receptor EP.
- Activación del receptor IGF-1R.
- Unión de IL8, angiotensina II o ácido fosfatídico con los GPCRs (receptores acoplados a proteínas G).

METODOLOGÍA

Se trata de un trabajo bibliográfico, utilizando la base de datos Pubmed. Debido a la revisión de múltiples artículos científicos se ha podido cumplir los objetivos del presente trabajo.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Inflamación crónica → Apoptosis de los hepatocitos → Liberación de **PAMPs, DAMPs e IL1- α**

Unión de **PAMPs e IL1- α** con sus receptores en las células de Kupffer

Activación del **NF- κ B**: producción de **IL6, PGE2, TNF- α** y **ligandos del EGFR** en las células de Kupffer

Unión de los mediadores inflamatorios con sus receptores en los hepatocitos y activación de **NF- κ B** y **STAT3**

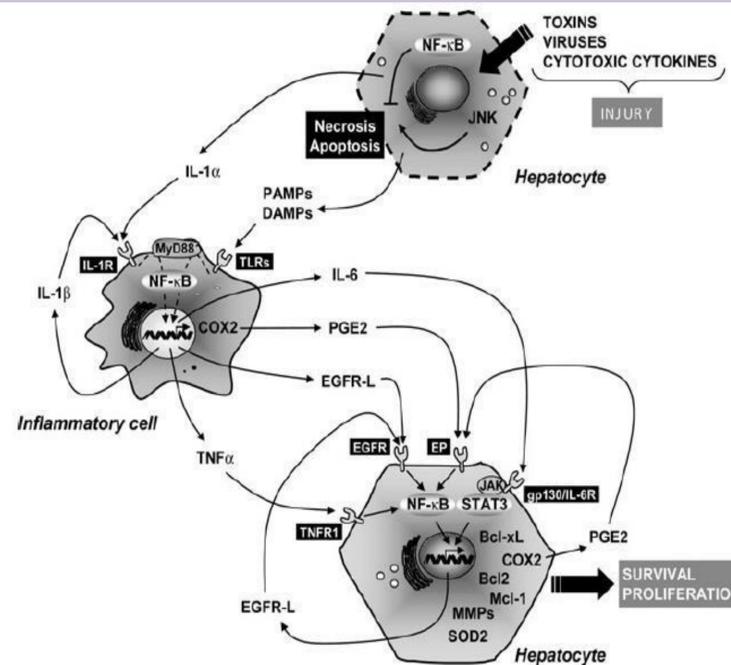
NF- κ B y **STAT3** inducen la expresión de genes que producen una proliferación descontrolada de los hepatocitos, lo que genera mutaciones

NF- κ B y **STAT3** inhiben la apoptosis de los hepatocitos al inducir genes antiapoptóticos como **bcl-x** y **SOD2**

STAT3 en los macrófagos aumenta la expresión de genes angiogénicos

✓ En personas con factores de riesgo de desarrollar HCC, ya que la inhibición de la apoptosis impide la respuesta compensatoria de proliferación descontrolada que puede desencadenar el HCC.

✗ En personas con HCC establecido, ya que la inhibición de la apoptosis permite la supervivencia de células cancerosas.



INFLAMACIÓN CRÓNICA

Estimulación de la producción de ligandos del EGFR en células de Kupffer, miofibroblastos y hepatocitos, activación de las enzimas de la familia ADAM: **Sobre-activación de la vía EGFR**

Producción de **IL6** dependiente del EGFR en las células de Kupffer. Además, **STAT3** aumenta la expresión del receptor de **IL6**

Respuesta proliferativa compensatoria descontrolada, expansión de hepatocitos mutados

HCC

alta capacidad proliferativa, metástasis, mal pronóstico

Los receptores **EGFRviii (mutante)** y **ErbB3** son los que más contribuyen al desarrollo del HCC. **MIG-6** y **MUC15** son reguladores negativos del EGFR que en el HCC están disminuidos, lo que contribuye a la activación permanente del EGFR.

CONCLUSIONES

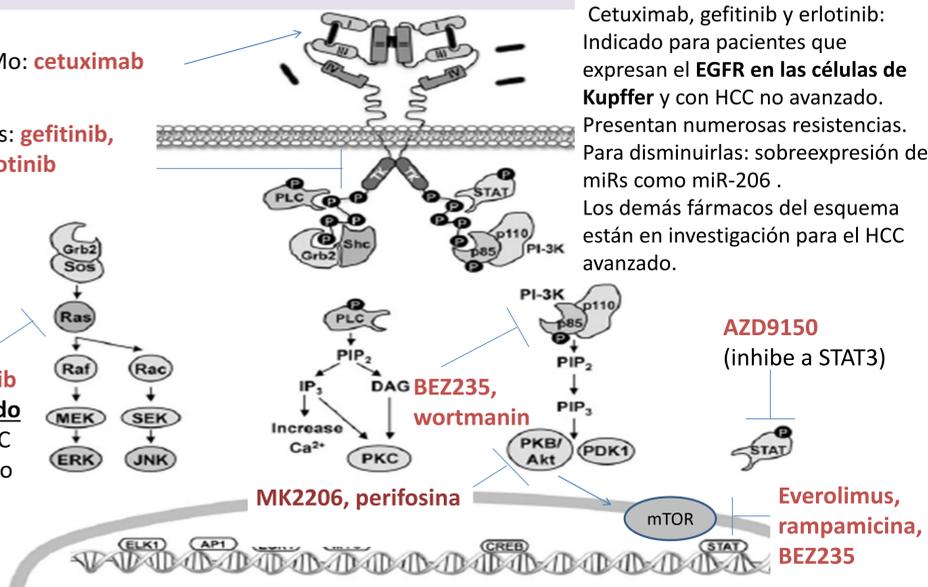
- La vía del EGFR es esencial para la respuesta regenerativa del hígado, ya que activa numerosas vías intracelulares implicadas en la proliferación y supervivencia celular.
- El receptor EGFR, sus ligandos y las enzimas de la familia ADAM se encuentran sobreexpresados en la inflamación crónica, en la fibrosis y en el HCC.
- La inflamación crónica provoca la apoptosis de los hepatocitos. En consecuencia, se producen mediadores inflamatorios (IL6) en las células de Kupffer y se induce la expresión de ligandos del EGFR en diferentes células, lo que genera una respuesta compensatoria de proliferación descontrolada, que puede dar lugar al HCC.
- En consecuencia, la vía del EGFR puede considerarse una diana terapéutica para tratar el HCC.

TERAPIAS MOLECULARES PARA EL HCC

AcMo: **cetuximab**

TKIs: **gefitinib, erlotinib**

Sorafenib
Aprobado para HCC avanzado



Cetuximab, gefitinib y erlotinib: Indicado para pacientes que expresan el **EGFR en las células de Kupffer** y con HCC no avanzado. Presentan numerosas resistencias. Para disminuirlas: sobreexpresión de miRs como **miR-206**. Los demás fármacos del esquema están en investigación para el HCC avanzado.

Otros fármacos en investigación para HCC avanzado: Inhibidores de la angiogénesis:
- Inhibidores de tirosina quinasa de VEGF: **linifanib, brivanib, vatalinib, sorafenib**
- Anticuerpo monoclonal contra VEGF: **bevacizumab**

BIBLIOGRAFÍA DESTACADA

- Berasain, C. Perugorria, M.J. Latasa, M.U. Catillo, J. Goñi, S. Santamaría, M. Prieto, J. Avila, M.A. *The epidermal Growth Factor Receptor: A Link Between Inflammation and Liver Cancer*. Exp Biol med 2009 234: 713. DOI: 10.3181/0901-MR-12.
- Berasain, C. Castillo, J. Perugorria, M.J. Latasa, M.U. Prieto, J. Avila, M.A. *Inflammation and Liver cancer: New Molecular links*. Steroid Enzymes and Cancer; Ann.N.Y. Acad. Sci 1155: 206-221 (2009). DOI: 10.1111/j.1749-6632.2009.03704.x.
- Guías de Práctica Clínica de EASL-EORTC: Tratamiento del carcinoma hepatocelular. European Association for the Study of the Liver. European Organisation for Research and Treatment of Cancer.
- Guobin He, Michael Karin. *NF- κ B and STAT3 – key players in liver inflammation and Cancer*. Cell Research (2011) 21:159-168.