

## LA INHIBICIÓN DE LA QUINASA P38A EJERCE UN EFECTO ANTITUMORAL EN CÉLULAS CANCEROSAS DE MAMA

La proteína p38a es una MAP quinasa que media respuestas a estreses y que tiene funciones pro-tumorigénicas en modelos de ratón. Este trabajo, dirigido por Ángel Nebreda en el IRBB y en el que participan otros grupos españoles y extranjeros, aborda la relación entre p38a y la supervivencia celular en el cáncer de mama, así como su relación con la inestabilidad cromosómica en células tumorales. La inhibición de la expresión de p38a provoca la regresión de tumores mamarios en el ratón, junto con niveles elevados de daño en el DNA de las células cancerosas, en forma de roturas de doble cadena. El trabajo también muestra que la acumulación de daños en el DNA resulta de la inca-



pacidad de fosforilar CtIP (proteína clave en la reparación de cortes de doble cadena en el DNA) en ausencia de p38a, lo que a su vez causa aberraciones mitóticas e incremento de células aneuploides. A partir estas observaciones, el estudio plantea la hipótesis de que la inhibición de p38a incrementaría la sensibilidad de las células cancerosas a inductores de daño en el DNA. Efectivamente, este es el caso en células mamarias cancerosas al combinar inhibidores

de p38a con taxanos promotores de inestabilidad cromosómica (a menudo usados en la terapia contra el cáncer de mama) o con inhibidores de la DNA topoisomerasa. El efecto positivo de esta combinación sobre la regresión tumoral también se observa en una parte de xenoinjertos derivados de pacientes humanos con cáncer de mama, particularmente en los que originalmente presentan un más alto grado de aneuploidía. Ello abre la puerta al uso de terapias combinatorias que incluyan inhibidores de p38a para el tratamiento de ciertos tumores de mama, quizá extrapolable a otros tipos de tumores en los que p38a también tenga un papel señalizador esencial.

Cánovas B, Igea A, Sartori AA, Gomis RR, Paull TT, Isoda M, Pérez-Montoyo H, Serra V, González-Suárez E, Stracker TH, Nebreda AR. 2018. Targeting p38a Increases DNA Damage, Chromosome Instability, and the Anti-tumoral Response to Taxanes in Breast Cancer Cells. *Cancer Cell*. 33:1094-1110.e8.

## LA EXPRESIÓN FORZADA DEL FACTOR LMO2 EN CÉLULAS MADRE HEMATOPOYÉTICAS RESULTA EN MALIGNIDAD DE LINFOCITOS T

Lmo2 es un factor transcripcional cuya expresión aberrante se relaciona con la leucemia linfoblástica aguda de células T (LLA-T). En base a ello y a que en células B malignas también se ha observado una expresión incrementada de Lmo2, este trabajo, en el que ha participado el grupo del Centro de Investigación del Cáncer-Universidad de Salamanca dirigido por Isidro Sánchez-García, identifica las células a partir de las que se desarrollan los tumores hematológicos mediados por Lmo2. El estudio muestra en primer lugar que ratones transgénicos que expresan constitutivamente el gen LMO2 tanto en células madre he-

matopoyéticas como en células T maduras desarrollan LLA-T con alta frecuencia. Sin embargo, cuando la expresión de LMO2 (y los correspondientes niveles de proteína) se limita a las células madre hematopoyéticas y a las células precursoras, sigue habiendo una alta frecuencia

En ciertos tipos de cáncer como el LLA-T no es suficiente con el tratamiento de células tumorales en estadios avanzados sino también el bloqueo de las células premalignas

de LLA-T en ratones, indicando que no es necesaria la perpetuación de la expresión de este oncogen para el desarrollo de LLA-T. Además, las células T Lmo2-negativas de ratones que han desarrollado LLA-T

muestran patrones de mutaciones genéticas similares a los observados en LLA-T en humanos. El estudio también aborda si la expresión forzada de Lmo2 en otros tipos de células hematopoyéticas causa malignidad en éstas. No es el caso, pues su expresión en diferentes estadios de diferenciación de células B no resulta en malignidad de las mismas, pero sí en LLA-T. Por tanto, el oncogen LMO2 es capaz de reprogramar precursores de células B hacia células T malignas. El estudio concluye que al menos en ciertos tipos de cáncer como el LLA-T no es suficiente con el tratamiento de las células tumorales en estadios avanzados sino que el bloqueo de las células premalignas también es esencial.

García-Ramírez I, Bhatia S, Rodríguez-Hernández G, González-Herrero I, Walter C, González de Tena-Dávila S, Parvin S, Haas O, Woessmann W, Stanulla M, Schrappe M, Dugas M, Natkunam Y, Orfao A, Domínguez V, Pintado B, Blanco O, Alonso-López D, De Las Rivas J, Martín-Lorenzo A, Jiménez R, García Criado FJ, García Cenador MB, Lossos IS, Vicente-Dueñas C, Borkhardt A, Hauer J, Sánchez-García I. 2018. Lmo2 expression defines tumor cell identity during T-cell leukemogenesis. *EMBO J*. pii: e98783. doi: 10.15252/embj.201798783.