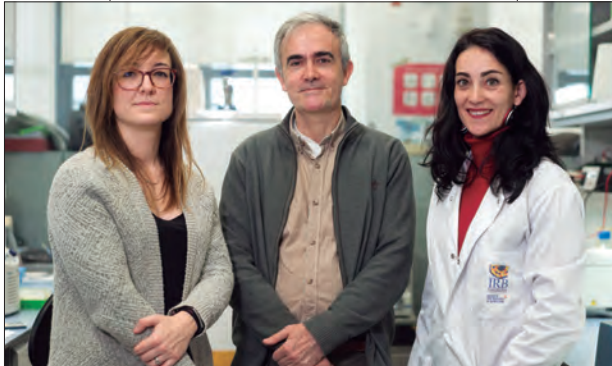


## PAPEL DE LA MAP QUINASA P38 $\alpha$ ADENOCARCINOMAS PULMONARES

Buena parte de los cánceres de pulmón conllevan mutaciones en componentes de la vía Ras, siendo de difícil tratamiento químico, entre otros factores por el desarrollo de resistencias. Este estudio, desarrollado por el grupo de Ángel Nebreda en el Institut de Recerca Biomèdica de Barcelona con la colaboración de otros dos grupos del CNIO y el Institut Català de Oncologia, comienza demostrando que los niveles de mRNA y de proteína MAP quinasa p38 $\alpha$  se correlacionan positivamente con el grado de malignidad y la tasa de mortalidad en adenocarcinomas pulmonares humanos. Ello mismo es observado por los autores del trabajo en un modelo tumoral pulmonar en ratón inducido por una forma mu-

tada de Kras. En contraste, p38 $\alpha$  es un supresor de tumores en células progenitoras epiteliales de alveolos pulmonares. Por tanto, aunque la

ducía la degradación de p38 $\alpha$  mediada por ubiquitinación. Además, en el mismo modelo la inhibición química de la actividad quinasa de p38 $\alpha$  reducía el número y tamaño de los tumores pulmonares inducidos por la forma mutada de Kras. Por otra parte, el trabajo también demuestra que p38 $\alpha$  influye en el desarrollo de los tumores mediados por Kras vía la regulación de los niveles de la citoquina TIMP-1, una inhibidora de metaloproteasas que promueve la proliferación de las células pulmonares cancerosas mediante un mecanismo autocrino. En resumen, el estudio apunta a p38 $\alpha$  como un blanco potencial para el tratamiento de adenocarcinomas pulmonares inducidos por mutaciones en Kras.



ausencia de p38 $\alpha$  promovería el inicio del tumor en células normales, una vez iniciado el tumor esa misma ausencia frenaría el desarrollo a estadios tumorales más avanzados. Esta última predicción fue confirmada en el modelo tumoral de ratón arriba indicado cuando se in-

Vitos-Faleato J, Real SM, Gutierrez-Prat N, Villanueva A, Llonch E, Drosten M, Barbacid M, Nebreda AR. 2020. Requirement for epithelial p38 $\alpha$  in KRAS-driven lung tumor progression. *Proc Natl Acad Sci USA*. 117: 2588-96; doi: 10.1073/pnas.1921404117.

## ANÁLISIS DEL SISTEMA UPS EN LA GENERACIÓN DE TUMORES

Alteraciones genéticas que interfieren con el sistema de proteólisis de proteínas mediada por ubiquitina (UPS) tienen un papel clave en la tumorigénesis. Las E3-ubiquitin ligasas y los degrones (secuencias que reconocen en las proteínas diana) son partes clave del sistema UPS, pero no se conocía el alcance total de su desregulación en el cáncer. Científicos del IRB Barcelona liderados por A. D. González-Pérez y N. López-Bigas, en un estudio publicado en *Nature Cancer* han desarrollado métodos de computación que han permitido identificar sistemáticamente nuevos degrones en cientos de proteínas.

Para comprobar las secuencias de reconocimiento identificadas, utilizan como experimentos naturales las mutaciones observadas en más de 7.000 tumores de pacientes y 900 líneas celulares de cáncer. Se demuestra que la mayoría

explotando las mutaciones somáticas en éstos tumores. Se observa que las mutaciones que afectan a los degrones son positivamente seleccionadas en la tumorigénesis. El estudio revela que varios oncogenes son frecuentes dianas de mutaciones que afectan la secuencia de sus degrones o sus E3-ubiquitin ligasas, causando un aumento anormal de la proteína. Se concluye que un 10% de las mutaciones "directoras" que causan tumores suceden en oncoproteínas que explotan este mecanismo para evadir su degradación, lo que abre una nueva vía de intervención clínica a través de la inhibición de oncoproteínas con un UPS aberrante.

Más del 10% de las mutaciones "directoras" que causan tumores suceden en oncoproteínas que explotan este mecanismo para evadir su degradación.

de las mutaciones en los degrones de las proteínas promueven su estabilización, lo que ratifica el modelo de predicción. Posteriormente validan la funcionalidad de una docena de estas secuencias,

Martínez-Jiménez F, Muiños F, López-Arribilla E, et al. Systematic analysis of alterations in the ubiquitin proteolysis system reveals its contribution to driver mutations in cancer. *Nat Cancer* 1, 122-35 (2020); doi: /10.1038/s43018-019-0001-2.