Nature: La proteína p38gamma, nueva diana terapéutica para el cáncer hepático

11/04/2019

Investigadoras del CNIC describen, por primera vez, que una proteína relacionada con el estrés celular regula la división de las células

Una proteína relacionada con el estrés podría convertirse en una nueva diana farmacológica para el cáncer de hígado, un tipo de tumor para el que actualmente hay pocas opciones farmacológicas. El grupo del Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC) coordinado por la investigadora del **Guadalupe Sabio** ha descubierto que la proteína p38gamma, una de las cuatro p38 kinasas existentes, es necesaria para el inicio de la división celular de las células del hígado. Esto hace que "pueda ser una buena diana terapéutica para el cáncer hepático", señala Sabio y, de hecho, añade, "nosotras ya estamos desarrollando inhibidores de esta proteína para intentar usar frente a este cáncer". El estudio se publica hoy en la revista Nature.

Según el informe "**Las cifras del cáncer en España 2017**" publicado por SEOM, la incidencia estimada de cáncer de hígado en España fue de 5.862 casos (4.252 varones y 1.610 mujeres). Es el séptimo cáncer en incidencia en varones y el decimoséptimo en mujeres. En el contexto de la Unión Europea, España presenta una incidencia de cáncer de hígado de aproximadamente 12 de cada 100.000 hombres y 3,5 de cada 100.000 mujeres.

La investigadora Guadalupe Sabio lleva varios años estudiando una familia de proteínas que se activan cuando las células sufren cualquier tipo de estrés. Ahora, en el trabajo que se publica en la revista *Nature*, acaba de descubrir el papel relevante de p38g en el inicio de la división celular de las células del hígado.

"Las cuatro proteínas de la familia de las p38 kinasas son tan similares que, en principio, parecen que presentaban redundancia", explica Sabio. Sin embargo, añade, "estudiando con detalle su estructura tridimensional gracias a una colaboración con Silvia Osuna de la Universidad de Girona y con investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO) hemos observado que una de ellas, p38g, es también muy similar a la de otro grupo de proteínas conocidas como CDKs.

Éstas últimas –apunta- se conocen desde hace tiempo por ser las encargadas de regular la división y el ciclo celular. Desde hace mucho, a las CDKs se las ha relacionado con el desarrollo del cáncer".

En estudios en el laboratorio, las investigadoras profundizaron en estas similitudes con las CDKs. Así, vieron que un inhibidor de la CDK2 también disminuye la actividad de la p38g. Además, descubrieron que las dos ejercen su acción sobre una proteína supresora de tumores clave en la regulación del ciclo celular.

Para comprobar si la p38g estaba realmente implicada en la división celular, **Antonia Tomás-Loba**, primera autora del artículo, analizó qué pasaba cuando se inducía químicamente el cáncer de hígado a ratones con o sin esta proteína kinasa. Y los resultados fueron realmente prometedores: "tanto si faltaba esta proteína como si se bloqueaba su actividad con un fármaco, conseguimos retrasar el desarrollo del carcinoma hepatocelular", señala Tomás-Loba.

La activación de la proteína p38g es esencial para el desarrollo del principal tipo de cáncer hepático, que afecta a más de un millón de personas al año en todo el mundo.

Estos resultados, explica Sabio, "**podrían ser extrapolados a las personas**". De hecho, en colaboración con el Hospital Universitario de Salamanca han comprobado que la cantidad de esta proteína en hígado aumenta con la fibrosis hepática, un condición que precede al cáncer y es mucho mayor en los pacientes con cáncer de hígado, señalando que en el futuro se podría tratar este tipo de cáncer con algún medicamento que inhibiera específicamente a la p38g. La ventaja frente a la inhibición frente a otras vías es que nuestros resultados apuntan a que la p38g controlaría el inicio de ciclo celular tras el estrés por lo que su inhibición no afectaría a otros tejidos que están en constante proliferación como el intestino o el pelo.

La investigación ha sido fue financiada en parte con fondos del Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER): a G.S. European Séptimo Programa Marco de la Unión (FP7 / 2007-2013) ERC 260464, EFSD / Lilly, Programa europeo de investigación en diabetes y Becas Leonardo 2017 para Investigadores y creadores culturales de la Fundación BBVA (Investigadores-BBVA-2017).

- Tomás-Loba, A., Manieri, E., González-Terán, B., Mora, A., Leiva-Vega, L., Santamans, A. M., . . . Sabio, G. (2019). p38γ is essential for cell cycle progression and liver tumorigenesis. *Nature*. doi:10.1038/s41586-019-1112-8

URL de origen:https://www.cnic.es/es/noticias/nature-proteina-p38gamma-nueva-diana-terapeutica-para-cancer-hepatico