

Vías de señalización celular y su aplicación en dermatología

Cell signaling pathways and its application in dermatology

David Aldo De Luca¹

RESUMEN

El estudio de las vías de señalización celular permite conocer la fisiología normal de la piel, así como también su rol en la génesis de las enfermedades inflamatorias y de las neoplasias dermatológicas. La vía de MAPK está vinculada con la proliferación normal de la célula, pero su desregulación se asocia al melanoma y a enfermedades congénitas como las rasopatías. La vía PI3K tiene una actividad antiapoptótica y regula el metabolismo celular, pero ante mutaciones pueden aparecer hamartomas y neoplasias como el melanoma. Los nuevos tratamientos del carcinoma basocelular en estadio avanzado están dirigidos a bloquear la vía Hedgehog. En el caso de Wnt, esta vía es indispensable para el desarrollo normal del pelo, pero también se asocia a enfermedades como el liquen plano y la psoriasis y su mutación, al mayor riesgo de metástasis. Los nuevos tratamientos dermatológicos están dirigidos a blancos moleculares específicos, por lo que se requiere estar actualizado para elegir la mejor terapéutica para nuestros pacientes (*Dermatol. Argent., 2015, 21 (2): 94-109*).

Palabras clave:

vías de señalización,
MAPK, PI3K, Wnt,
Hedgehog.

ABSTRACT

The study of the cell signaling pathways allow us to understand the physiology of the skin, as well as the roll of the genesis of inflammatory diseases and skin malignancies. The MAPK pathway is linked to the proliferation of normal cells, but its deregulation is associated with melanoma and congenital disorder such as the rasopathies. The PI3K pathway has an antiapoptotic activity and regulates the cell metabolism, but if mutated, hamartomas and malignancies like melanoma may develop. The new therapies against the advance stage basal cell carcinoma are planned to block the Hedgehog pathway. In the case of Wnt, this pathway is indispensable for the normal hair to develop. However, it is related to lichen planus and psoriasis and its mutation increase the risk of metastasis. The new skin therapies are aimed at specific molecular targets and because of that it is mandatory to be up to date to choose the best treatment to our patients (*Dermatol. Argent., 2015, 21 (2): 94-109*).

Keywords:

pathway signaling,
MAPK, PI3K, Wnt,
Hedgehog.

Fecha de recepción: 27/04/2015 | Fecha de aprobación: 11/06/2015

¹ Médico asociado al Servicio de Dermatología del Hospital Italiano de Buenos Aires

Hospital Italiano de Buenos Aires, Juan D. Perón 4190, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, República Argentina.

Correspondencia: David De Luca. daviddeluca@gmail.com

Abreviaturas

AKT	Ak, nombre de la especie murina que desarrollaba timomas	MITF	Microphthalmia-associated transcription factor
AMP	Adenosina monofosfato	MMP7	Matrix metallopeptidasa 7 (matrilysin, uterine)
AP-1	Activator protein 1	MSH	Melanocyte-stimulating hormone
APC	Adenomatous polyposis coli	mTORC	Mammalian target of rapamycin complex
ATG	Autophagy related protein	MYC	Myelocytomatosis viral oncogene
BMP	Bone morphogenetic protein	NF1	Neurofibromina 1
CAMKII	Ca ²⁺ /calmodulin-dependent protein kinase II	NFAT	Nuclear factor of activated T-cells
Cdk	Cyclin dependent kinase	NFKB	Nuclear factor kappa-light-chain enhancer of activated B cells
c-Fos	Cellular FBJ murine osteosarcoma viral oncogen homolog	PDGF/R	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
c-Jun	Cellular ju-nana (de 17 en japonés, por el virus sarcoma aviario 17)	PDK1	Phosphoinositide-dependent kinase-1
c-Kit	Kit Hardy Zuckerman feline sarcoma viral oncogene homolog	PI3K	Fosfatidil inositol 3 quinasa
COT	Cancer Osaka thyroid oncogene	PIP2/3	Fosfoinositol bifosfato/trifosfato
DAG	Diacilglicerol	PTCH1	Protein patched homolog 1
DVL	Dishevelled	PTEN	Phosphatasa and tensin homolog
eIF4E	Eukaryotic translation initiation factor E4	Rac	Ras-related C3 botulinum toxin substrate
ERK	Extracellular signal regulated kinase	Raf	Rapidly Accelerated Fibrosarcoma
FGF/R	Fibroblast growth factor/receptor	Raptor	Regulatory associated protein of mTOR
FKBP1A	FK506 binding protein 1A	Ras	Rat sarcoma
FOXO	Forkhead box O	RasGAP	Ras GTPasa activating protein
FRAP	FK506 binding protein 12-rapamycin associated protein	Rheb	Ras homolog enriched in brain
Fz	Frizzled	Rho	Ras homolog gene family
Gli	Glioma-associated oncogene homolog	Rictor	Rapamycin-insensitive companion of mTOR
GLUT	Transportador de glucosa	S6K	Ribosomal protein S6 kinase beta 1
Grb2	Growth factor receptor	SCFR	Mast/stem cell growth factor receptor
GS	Glucógeno sintasa	Shc	Src homology 2 domain containing transforming protein 1
GSK-3β	Glucógeno sintasa quinasa 3 beta	Shh	Sonic Hedgehog
HIF	Hypoxia-inducible factor	Smo	Smoothed
IFG-IR	Receptor 1 del factor de crecimiento insulinosímil	SOS	Son of Sevenless
IKKa	Inhibitor of kappa light chain enhancer of activated B cells	STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
JAK2	Janus kinase 2	TGF-β	Tumour growth factor
JNK	c-Jun N-terminal kinase	TSC1/2	Tuberous Sclerosis Complex 1 (hamartina)/ 2 (tuberina)
KSR1	Kinase suppressor of Ras 1	β-TrCP	Beta-Transducin repeat-containing protein
Lef/Tcf	Lymphoid enhancer-binding factor/ T cell factor 1	Tyrp1	Tyrosinase-related protein 1
LKB-1	Liver kinase B1	VEGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas
LRP5/6	Low density lipoprotein receptor-related protein 5/6	VHL	Von Hippel-Lindau
MAPK	Mitogen-activated protein kinase	WISP3	Wnt1 inducible signaling pathway protein
MDM2	Mouse double minute 2 homolog o E3 ubiquitin- protein ligase	Wnt	Wingless + integration 1

Introducción

Los organismos vivos requieren una comunicación en forma organizada entre sus células para alcanzar metas específicas como el desarrollo, el crecimiento, la diferenciación y la muerte celular. La señalización celular no sólo hace referencia a la simple transmisión de moléculas a través del espacio entre las células, sino más bien a mecanis-

mos altamente evolucionados y regulados de los cuales aún nos queda mucho por comprender. Como médicos es de vital importancia conocer las intrincadas interrelaciones moleculares a la hora de recetar nuevas medicaciones biológicas, para comprender su mecanismo de acción, sus indicaciones y efectos adversos. A continuación se describen algunos conceptos de la señalización celular que se desarrollarán en el texto.¹

Ligando: corresponde a la molécula que actúa como señal extracelular o primer mensajero. Su acción puede desencadenarse sobre la misma célula que la produce (autócrina), por contacto celular, sobre las células vecinas (parácrina) o a distancia por el torrente sanguíneo (endócrina). Los ligandos tienen diferentes naturalezas químicas: moléculas proteicas, aminoácidos, ácidos grasos y esteroides, nucleótidos, retinoides y gases. Los ligandos capaces de activar un receptor se conocen como agonistas, y los que lo inactivan, antagonistas.

Receptor: la recepción de la señal depende meramente de la unión del ligando con un componente proteico específico localizado a nivel de la membrana celular, en el caso de los ligandos proteicos, o en el citoplasma o en el núcleo, en los ligandos capaces de difundir por la membrana. Cada tipo celular puede responder de diferente manera ante una misma señal extracelular, y esto depende del receptor y de un facilitador del reconocimiento del ligando llamado correceptor. Dependiendo del tipo de receptor, se define el mecanismo de transducción.

- Los receptores acoplados a canales iónicos o ionotrópicos desencadenan una respuesta rápida en la célula a través de su despolarización y la liberación de mediadores, como en el caso de la unión sináptica y la célula muscular.
- Los receptores acoplados a proteína G generan la activación en forma indirecta de canales iónicos o son enzimas mediadas por una proteína trimérica de unión a GTP (proteína G).
- Los receptores acoplados a enzimas, a diferencia del anterior, activan a la enzima en forma directa, presentan una porción extracelular que se une al ligando y un dominio intracelular que generalmente es una quinasa, capaz de fosforilar proteínas en sitios específicos.

Segundo mensajero: la activación del receptor de membrana por la unión con su ligando desencadena una señal intracelular (transducción de señal) y finalmente una respuesta celular. Los mediadores intracelulares o segundos mensajeros se generan en gran número, se dispersan desde el receptor y amplifican la señal o la modulan. Los mensajeros hidrosolubles como el AMP cíclico o el calcio difunden por el citoplasma, en cambio el DAG lo hace por la membrana plasmática.

Proteínas de señalización intracelular: los segundos mensajeros activan o inhiben proteínas o enzimas que generan una cascada de activación/represión de otras proteínas. Generalmente las proteínas se activan por fosforilación en sitios específicos a través de una quinasa y se

inactivan por la acción de una fosfatasa; sin embargo, existen otras señales de “encendido” y “apagado”, como la unión de GTP o GDP, respectivamente. Habitualmente las enzimas suelen tener proteínas regulatorias y generan más de una acción. Muchas proteínas efectoras que se regulan en forma de cascada, requieren una proteína de andamio que las acerque físicamente, para aumentar la especificidad de la respuesta y su velocidad. Esto se conoce como complejo de señalización y evita, además, el entrecruzamiento o diálogo (del inglés *cross-talk*) entre diferentes señales celulares.

Factores de transcripción: conjunto de proteínas que regulan la transcripción del ADN. Las proteínas de señalización celular a través de la fosforilación activan o inactivan a los factores de transcripción que reconocen y se unen a sitios específicos del ADN, como los enhancer o los promotores. Al actuar en conjunto con otros factores y corre reguladores, permiten o bloquean a la ARN polimerasa para que transcriba la secuencia específica y así formar nuevas proteínas. También catalizan la acetilación y desacetilación de histonas; en el primer caso las acetiltransferasas hacen al ADN más accesible a la transcripción porque disminuyen su asociación con las histonas; en el segundo caso, las deacetilasas de histonas generan una regulación negativa de la transcripción. Los receptores de hormonas esteroideas y los receptores nucleares son, además, factores de transcripción activados por ligando, por lo que cumplen doble función.²

Respuesta celular: existen dos tipos de respuesta celular: uno dependiente del grado de concentración o gradiente de la señal y otro tipo de respuesta “todo o nada”. Respecto de la velocidad de la respuesta celular, ciertos acontecimientos como el crecimiento celular o la mitosis, requieren cambios en la expresión génica y la síntesis de nuevas proteínas, por lo que ocurren lentamente, entre minutos a horas. Otras respuestas celulares como el movimiento celular, la secreción y el metabolismo no requieren la transcripción de genes, por lo que la respuesta es más rápida, entre segundos y minutos. Generalmente las respuestas celulares son la sumatoria de varias señales que se dan simultáneamente para mantener la sobrevivencia celular, el crecimiento o la diferenciación, pero cuando no existen señales de sobrevivencia se desencadena la apoptosis o muerte celular programada.

Sensibilidad celular: activada una vía, las señales celulares forman una red de retroalimentación sobre la misma para regularla. El *feedback* positivo estimula a mantener

activada la vía, mientras que el negativo la reprime y limita el nivel de respuesta de la señal. La adaptación o desensibilización es la exposición prolongada a un estímulo que disminuye la respuesta celular a esa concentración de estímulo. Esta adaptación permite a la célula responder a diferentes concentraciones de estímulo. La desensibilización puede generarse por secuestro de receptores en la membrana, regulación en menos de la expresión del receptor, inactivación del receptor o de sus proteínas de señalización intracelulares o la formación de productos inhibitorios específicos.¹

Existen cuatro vías de interés dermatológico, las cuales serán descritas en este trabajo:

- 1) **Vía de señalización de la MAPK**
- 2) **Vía de señalización de la PI3K**
- 3) **Vía de señalización de Hedgehog**
- 4) **Vía de señalización de Wnt**

1) Vía de señalización de la MAPK

La vía de la MAPK (del inglés *Mitogen-activated protein kinase*) adquirió gran relevancia en los últimos años debido a su relación estrecha con el crecimiento celular y su desregulación en el cáncer.

Los ligandos de esta vía son los factores de crecimiento, los cuales se describen en la tabla 1. Los factores de crecimiento son secretados por diferentes células y ejercen su función localmente o a distancia, a través de un receptor específico acoplado a una enzima tirosin quinasa. El receptor unido al factor de crecimiento se acopla a otro idéntico, se dimeriza, la porción intracelular se transfosforila y el receptor dimérico se activa.

Posteriormente, algunas proteínas adaptadores y de anclaje a la membrana celular son fosforiladas por el receptor activo, entre ellas el complejo Shc-Grb2-SOS, que se transforma en un factor de intercambio de nucleótido de

TABLA 1. Factores de crecimiento de interés dermatológico

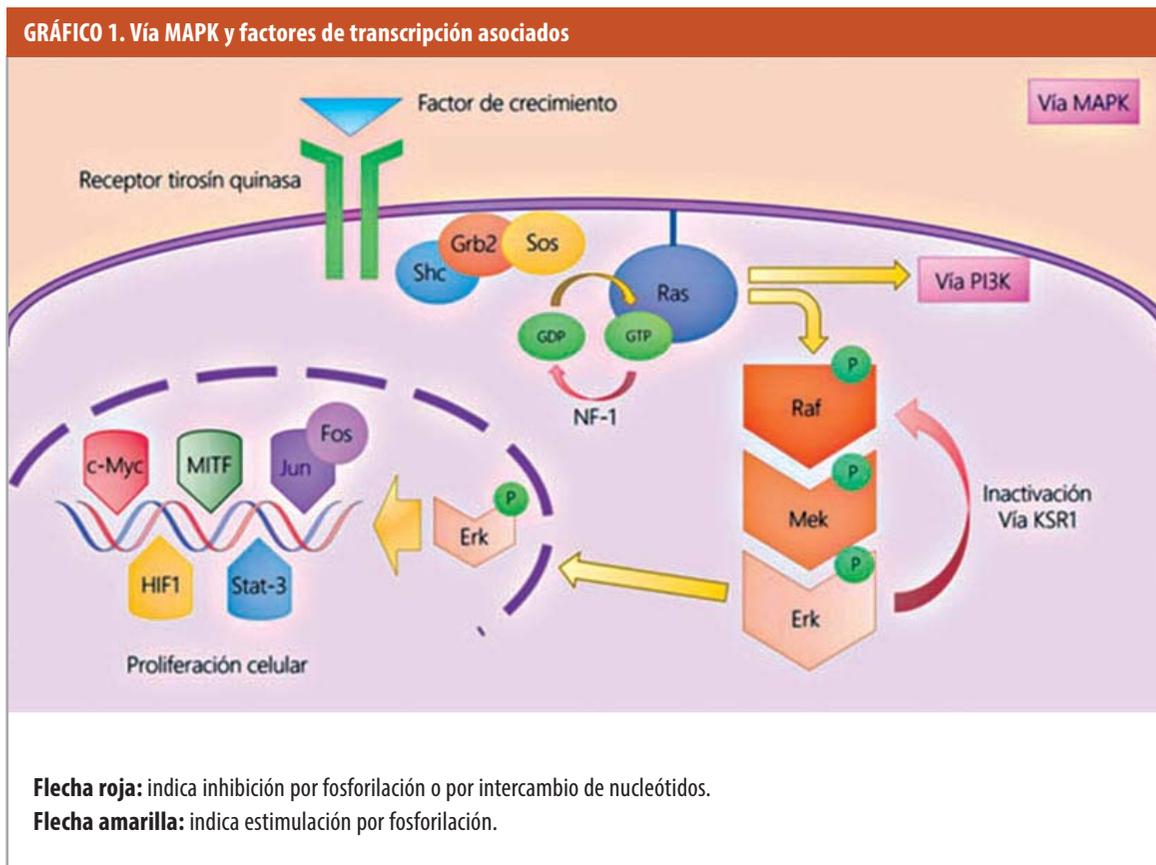
LIGANDO	RECEPTOR	EFECTOS	ASOCIACIÓN
EGF	EGFR, Erb-1	Mitógeno de queratinocitos, fibroblastos y endotelio	Sobreexpresado en cáncer de pulmón, colon y psoriasis
FGF	FGFR	Ídem EGF y formación de matriz extracelular	Implicado en neoplasias mamarias y sarcoma de Kaposi. La mutación del FGFR3 se asocia a acantosis nigricans e hiperinsulinismo ⁴⁸
PDGF	PDGFR	Estimula crecimiento celular y sobrevida de músculo liso, fibroblastos y síntesis de matriz extracelular	Mejora el proceso de cicatrización de úlceras. Asociado al dermatofibrosarcoma protuberans
VEGF	VEGFR1, 2 o 3	Angiogénesis	Implicado en el síndrome de POEMS
IFG 1 y 2	IGF1R	Estimula crecimiento celular y sobrevida	Protector de la fotocarcinogénesis. Asociación con melanoma y acné vulgar
SCF, Kit ligando, Steel factor	c-Kit, SCFR o CD117	Hematopoyesis, desarrollo y migración de los melanoblastos, espermatogénesis	Neoplasias como GIST, seminomas, mastocitosis, melanoma y leucemia mieloide aguda. Piebaldismo
TGF-β	TGF-β1 y 2	Induce matriz extracelular, fibroblastos, quimiotaxis e inhibe queratinocitos y endotelio	Aumentado en síndrome de Marfan y asociado a enfermedad injerto contra huésped y esclerodermia

guanina, el cual activa diferentes enzimas a través de la liberación de GDP y la unión de GTP. Tal es el caso de la proteína Ras, que una vez unida a GTP, es capaz de activar la vía de la MAPK junto a otras vías como la de PI3K. Ras es considerado uno de los transductores más importantes de estímulos externos a señales intracelulares y es capaz de encender genes asociados al crecimiento celular, a la diferenciación y a la supervivencia celular. Los protooncogenes productores de Ras son NRAS, KRAS y HRAS, y para que la proteína Ras funcione adecuadamente, la enzima farnesiltransferasa debe prenilar o agregar un grupo lipídico a Ras para unirlo a la membrana celular.³ Ras activado permite desencadenar una cascada de fosforilación de proteínas quinasas que se encuentran reunidas bajo un complejo de señalización. Ras permanece activa por poco tiempo, y para evitar una sobreestimulación de la vía, una enzima GTPasa como RasGAP o NF1 se encarga de su inactivación, por lo que vuelve a su estado de unión a GDP. Ras unida a GTP, fosforila a la quinasa Raf y la activa. La familia de Raf contiene 3 subunidades: a-Raf, b-Raf y c-Raf. Cuando b-Raf se fosforila, se une a la membrana

y forma un dímero con otro b-Raf, con c-Raf o con KSR1, que se transfosforilan y se activan.⁴ B-Raf activo fosforila a Mek y ésta a Erk. De modo autorregulatorio, KSR1 recluta a Erk que fosforila a b-Raf en zonas inhibitorias que hacen que el dímero se disocie, y en el citoplasma fosfatasas regulatorias remueven tanto las fosforilaciones activantes como las inhibitorias. Se resumen estas interacciones en el gráfico 1.

pErk, la forma activa y fosforilada de Erk, tiene acción sobre múltiples dianas celulares que se describen a continuación:

- 1) c-Myc: factor de transcripción localizado en el núcleo, inducido por la vía de MAPK. Está involucrado en la progresión del ciclo celular hacia la fase S al estimular la síntesis de ciclina D2 y reprimir la expresión de p21.⁵ Regula la expresión de hasta el 15% de todos los genes. Se une a secuencias específicas del ADN llamados *Enhancer Box sequences* y recluta a la acetiltransferasa para hacer accesible al ADN y se transcriban genes específicos.
- 2) HIF-1 α : ante situaciones de normoxia, la enzima pro-



lilhidroxilasa, que requiere oxígeno y hierro para estar activada, agrega un grupo hidroxilo a HIF-1 α , se une a VHL, se ubiquitina y se degrada. Ante la hipoxia, HIF-1 α no se hidroxila y se transloca al núcleo, se une a HIF-1 β e induce la transcripción de eritropoyetina, VEGF y GLUT-1. En última instancia, la hipoxia induce la angiogénesis inhibiendo la degradación de HIF-1 α . Tanto la vía de MAPK como PI3K activadas estabilizan el ARN mensajero de HIF-1 α , aumentando su traducción.^{6,7} Cuando la hipoxia se asocia a deprivación energética HIF-1 α , se bloquea la vía de mTOR y se induce a la autofagia.⁸

3) MTF: el factor de transcripción asociado a la microftalmia es necesario para el desarrollo de los melanoblastos y los osteoclastos en la cresta neural. La isoforma M específica del linaje melanocítico, induce la transcripción de genes asociado a la producción de melanina como la tirosinasa, Tyrp1 y la dopacromo tautomerasa. MTF, además de ser activada por MAPK, también se activa por α MSH, la vía Wnt y por AMPc.³

4) STAT3: factor de transcripción responsable del crecimiento celular, la renovación de las células madres embrionarias, la diferenciación de los linfocitos Th17 y la apoptosis. Además de ser activado por factores de crecimiento, las interleucinas 5, 6 y 10 utilizan este factor de transcripción vía JAK2 como medio de señalización celular.

5) Otras dianas: activación de p16, activación de los factores de transcripción Jun y Fos, que forman el factor de transcripción de respuesta temprano AP-1 e induce la formación de ciclina D1, reduce la expresión de p53 y permite la progresión del ciclo celular.

Aplicaciones clínicas de la vía de la MAPK

La vía de la MAPK juega un rol esencial en la pigmentación cutánea. En el caso del piebaldismo, es el receptor c-kit el que se encuentra mutado en mosaico y funcionalmente inactivo, lo que conlleva a una pérdida de la activación de MTF que habitualmente induce la síntesis de tirosinasa, enzima clave en la producción de melanina. Sin embargo, en el síndrome de Waardenburg tipo 2, caracterizado por la mutación germinal de MTF en la cresta neural, no sólo es característico el piebaldismo, sino que se suma la microftalmia, trastornos óseos, sordera neurosensorial y heterocromía del iris.⁹

En la actualidad, el término “rasopatía” engloba a un grupo de enfermedades donde las mutaciones germinales

no sólo de Ras, sino también de las señales río arriba y río abajo de MAPK, predisponen a anomalías del desarrollo, desde dificultad en el aprendizaje hasta retraso mental, trastornos cardíacos, alteraciones cutáneas, dismorfismo facial y predisposición al cáncer. Las mutaciones río arriba de Ras suelen tener lesiones pigmentadas, retraso mental leve y mayor riesgo de sufrir leucemias. Las rasopatías que afectan KRAS y los genes río abajo, suelen tener afectación cognitiva, trastornos de la queratinización y anomalías del pelo. Presentan un riesgo menor de malignidad. Los síndromes dependientes de HRAS presentan fibrilación auricular, hiperpigmentación cutánea y tendencia a neoplasias de partes blandas. En la tabla 2 se describen las rasopatías, sus mutaciones y las manifestaciones cutáneas.¹⁰

Desde el punto de vista oncológico, las mutaciones en la vía de MAPK están presentes en el 30% de las neoplasias malignas, las cuales generan una activación desmedida de la vía y una consecuente proliferación celular desregulada. Las mutaciones en BRAF tienen una frecuencia del 47%, y en particular, la mutación del codón V600E de la variante BRAF es la más frecuente en el melanoma (72%) y por sí sola activa constitutivamente a la vía MAPK. En segundo lugar existen otras mutaciones como V600K, menos frecuentes (22,5%). Ras también se encuentra mutada hasta en el 20% de los melanomas en los codones Q61R y Q61K.¹¹ La sobreexpresión de MTF combinada a otras mutaciones oncogénicas aumenta el grado de malignidad y disminuye la adhesión celular del melanoma. A diferencia de la sobreactivación de BRAF, el gen de MTF se amplifica hasta 100 veces respecto del melanocito normal. Hasta un 10% de los melanomas presenta esta amplificación, que se traduce clínicamente en la disminución de la supervivencia a 5 años.³

Ciertas mutaciones en receptores de factores de crecimiento, como en el caso c-kit, están asociados al melanoma acromuolentiginoso¹² y descrito en algunos casos de micosis fungoide.¹³ En el dermatofibrosarcoma protuberans existe una fosforilación constitutiva de STAT-3 y de ERK, debido a que río arriba existe una sobreactivación del receptor del factor de crecimiento de PDGF. La causa de la acción desmedida del receptor es la presencia de una translocación cromosómica t(17:22) que genera la fusión de PDGF con el colágeno tipo 1. En situaciones normales, el fibroblasto genera colágeno de manera constitutiva, pero aquí se le agrega a esta molécula estructural la función de factor de crecimiento.^{14,15}

TABLA 2. Rasopatías¹⁰

NOMBRE	GEN MUTADO	EXPRESIÓN MUCOCUTÁNEA
Malformación capilar - Malformación AV	RASA1	Malformaciones capilares y arteriovenosas. Fístulas arteriovenosas
Síndrome linfoproliferativo autoinmune	NRAS	Sin manifestaciones típicas
Síndrome cardio facio cutáneo	KRAS, BRAF, MAP2K1, MAP2K2	Cabello corto, fino y enrulado, descamación ictiosiforme, queratosis folicular, máculas café con leche, múltiples nevos adquiridos y queratosis facial atrofiante
Fibromatosis gingival hereditaria	SOS1	Hiperplasia gingival queratinizante y fibromatosa benigna
Neurofibromatosis tipo 1	NF1	Máculas café con leche, neurofibromas, xantogranulomas, tumor glómico, máculas, efélides flexurales, máculas acrómicas, hiperpigmentación difusa
Síndrome de Noonan	PTPN 11, SOS1, KRAS, RAF1, MAP2K1	Máculas café con leche, nevos melanocíticos, linfedema en miembros inferiores
Síndrome de Costello	HRAS, KRAS, BRAF, MEK1	Hiperpigmentación, lesiones papilomatosis periorificiales, hiperlinealidad palmar y piel laxa
Síndrome de Legius	SPRED1	Máculas café con leche, efélides y lipomas
Síndrome LEOPARD	PTPN 11	Máculas café con leche oscuras y efélides

Existen drogas diseñadas para la regulación de la vía de la MAPK que se describen en la tabla 3. Es de particular interés el vemurafenib (*V600E mutate draf enzyme inhibitor*), utilizado para el tratamiento del melanoma metastásico. El bloqueo de BRAF mejora drásticamente las metástasis, pero todos los pacientes presentan una recaída rápida de la enfermedad. Las causas de resistencia al vemurafenib se deben a la reactivación de ERK o al *bypass* de BRAF mutado para activar a MAPK. Algunos de los cambios observados en los pacientes tratados con vemurafenib y recaídos son la presencia de nuevos eventos moleculares que en última instancia activan a Erk:

- Mutaciones de Ras en Q61K.
- Sobreexpresión de quinasas como CRAF o COT que activan a MEK haciendo un *bypass* a BRAF V600K.
- Mutaciones activantes en MEK.
- Sobreexpresión de los receptores de tirosin quinasa como IFG-IR y PDGFR.^{16,17}

Por otro lado, el uso de inhibidores de BRAF V600E en

células que no presentan esta mutación, pero sí acumularon mutaciones activadoras en Ras, genera una transactivación paradójica de BRAF/CRAF que colabora con Ras para inducir la progresión neoplásica en los casos del queratoacantoma y del carcinoma espinocelular.¹⁸ En la actualidad se plantean estrategias de bloqueo múltiple de la vía MAPK como BRAF y MEK, para mejorar la supervivencia, los efectos adversos y el riesgo de carcinomas espinocelulares en los pacientes con melanoma metastásico.¹⁹

2) Vía de señalización de la PI3K

La vía de PI3K (fosfatidilinositol 3 quinasa) regula la proliferación celular, la diferenciación, el metabolismo y la reorganización del citoesqueleto, induciendo la apoptosis o la supervivencia en las células normales y neoplásicas.

Al igual que la vía de MAPK, la activación depende de la unión del factor de crecimiento con el receptor acoplado a la enzima tirosin quinasa. A través de la dimerización del receptor y la fosforilación se activa directa-

TABLA 3. Drogas asociadas a la vía MAPK

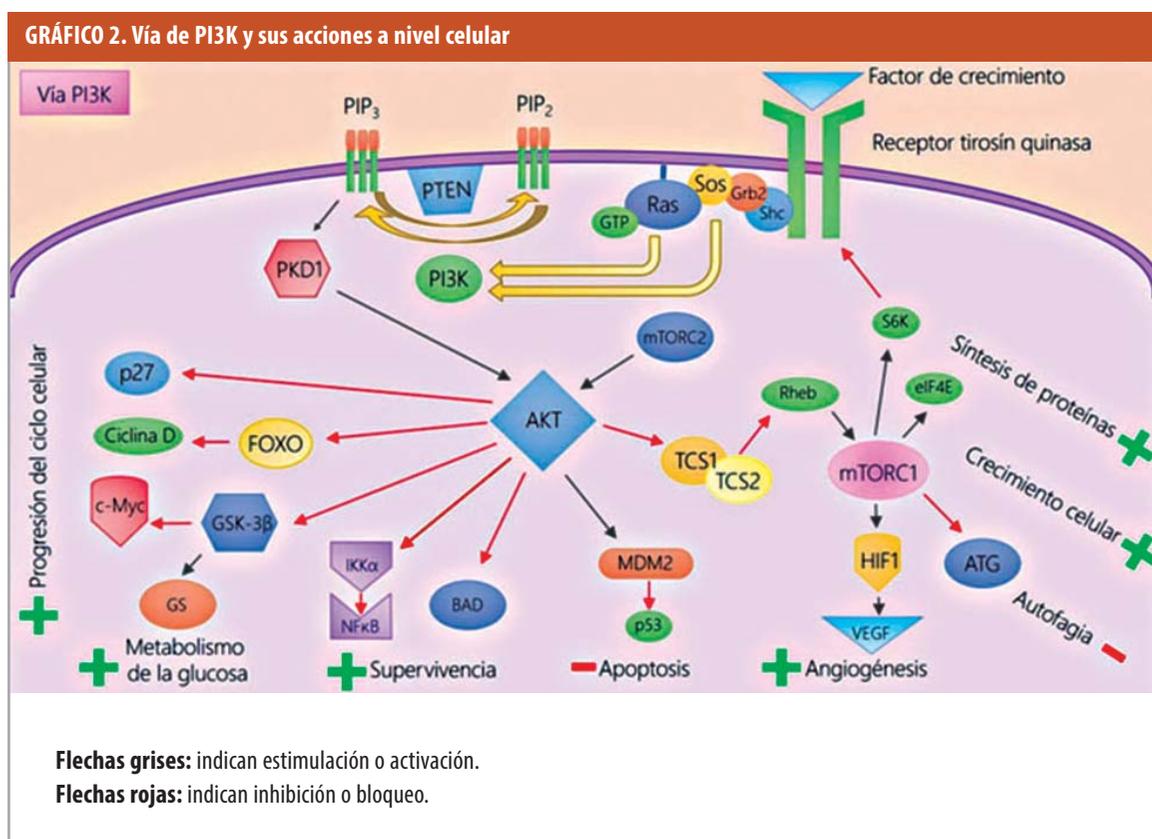
NOMBRE	DIANA MOLECULAR	COMENTARIOS
Vemurafenib	Inhibidores de BRAF mutado V600E/K	Indicados para el melanoma estadio avanzado. Ambos recaen entre los 6 y 7 meses, por lo que se sugiere combinar con inhibidores de MEK
Dabrafenib		
Trametinib	Inhibidores de MEK1 y 2	Aprobados en 2014 por la FDA para tratamiento combinado con inhibidores de BRAF mutado V600E/K en melanoma metastásico
Cobimetinib		
Selumetinib	Inhibidor de MEK1 y 2	En estudio para el tratamiento del melanoma avanzado (fase 2*)
Cetuximab	Anticuerpo quimérico monoclonal anti EGFR (IgG1)	Tratamiento del cáncer de colon metastásico y cáncer de pulmón (células no pequeñas). Se asocia a erupción acneiforme, anomalías del aparato ungueal y crecimiento piloso, xerosis, telangiectasias e hiperpigmentación ⁴⁹
Panitumumab	Anticuerpo monoclonal humano anti EGFR (IgG2)	
Erlotinib	Inhibidor de la tirosin quinasa de EGFR	
Imatinib	Inhibidor de la tirosin quinasa bcr-abl, c-kit y PDGFR	Aprobadas para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. Ambas drogas se encuentran en fase 2* para el tratamiento de la enfermedad injerto contra huésped crónica esclerodermiforme. Imatinib además se ensayó para la escleroderma sistémica y el dermatofibrosarcoma protuberans
Nilotinib	Inhibidor de la tirosin quinasa bcr-abl resistente a imatinib	
Tipifarnib	Inhibidor de farnesil transferasa	En estudio para melanoma metastásico, glioblastoma multiforme y leucemia mieloide aguda. Fase 2*
Sorafenib	Inhibidor de VEGFR, PDGFR, c-Raf y en menor medida b-Raf	Indicado en el tratamiento del cáncer renal avanzado, cáncer hepático y de tiroides. Se asocia a alopecia hasta en el 30% de los pacientes
Pazopanib	Inhibidor de PDGFR, VEGFR y c-kit	En estudio para el tratamiento del dermatofibrosarcoma protuberans, fase 2*
Bevacizumab	Inhibidor de VEGF-A	Cáncer de colon y pulmón, efecto antiangiogénico. En fase 2* para el tratamiento de melanoma metastásico en combinación con vemurafenib y cobimetinib

mente PI3K, aunque también está descrito que Ras puede activar a PI3K. La vía específica comienza una vez activada PI3K, que fosforila al segundo mensajero PIP2 localizado en la membrana celular y lo convierte en PIP3. PIP3 recluta y activa a PDK1, que posteriormente fosforila y activa a AKT, también conocida como proteína quinasa B. PTEN es una proteína, producto de la expresión de un gen supresor de tumores, que regula negativamente la activación de la vía, a través de la desfosforilación de PIP3 a PIP2. AKT es una de las enzimas centrales de esta vía y a continuación se describen sus acciones (gráfico 2):

- Acción antiapoptótica: AKT induce la formación de inhibidores de p53 como MDM2. p53 normalmente realiza el chequeo del material genético previo a la duplica-

ción del ADN, y en caso de encontrarse múltiples mutaciones que pudieran ser deletéreas, p53 bloquea moléculas antiapoptóticas como Bcl-2 en la membrana de la mitocondria e induce la formación de poros que liberan los mediadores de la activación de los apoptosomas. Por otro lado, AKT induce la fosforilación de IKK α , que mantiene a NF κ B bloqueado. Cuando IKK α se fosforila, se libera de NF κ B, lo cual permite que este factor de transcripción se transloque al núcleo y desencadene la activación de genes asociados a la supervivencia celular.²⁰

- Acción proliferativa: en condiciones antiproliferativas, FOXO es un factor de transcripción que requiere estar desfosforilado para ingresar al núcleo e inducir la expresión de p27 y p21, que corresponden a proteínas con acción supresora de tumores o limitantes de la prolifera-



ción celular. AKT activado fosforila a FOXO, el cual se mantiene en el citoplasma, por lo que disminuye la concentración de p21 y p27 y se genera un estado proliferativo celular.²¹ Además, AKT bloquea la acción de la quinasa GSK-3β que mantiene inhibida la ciclina D1, responsable de la transición de la etapa G1 a S del ciclo celular.

- Acción metabólica: cuando existen niveles elevados de glucosa en sangre, se libera insulina e IFG, los cuales se unen a sus receptores acoplados a tirosin quinasa específicos y activan la vía PI3K. AKT activado bloquea GSK-3β, que normalmente induce la síntesis de glucógeno y además induce la formación de transportadores de glucosa y la glicólisis, necesarios para estimular la proliferación celular.

Otro componente importante de la vía es mTOR, complejo proteico que actúa como serinatreonina quinasa y tiene como función regular el uso de la energía celular y el uso de nutrientes en respuesta a mitógenos extracelulares. Está formado por dos complejos multiproteicos: mTORC1, responsable del crecimiento celular, prolifera-

ción y supervivencia; y mTORC2, que participa del rearrreglo del citoesqueleto y también la supervivencia celular.

- mTORC1 está formado por un homodímero compuesto por proteínas asociadas como Raptor, PRAS40, Deptor y mLST8. mTORC1 en su acción proliferativa se activa vía PI3k-Akt-TSC1/2. AKT activa a mTORC1 en forma indirecta inhibiendo a TSC1 y TSC2, que mantienen reprimida a Rheb, una molécula pequeña de unión a GTP que fosforila mTORC1 y la activa. Esta liberación de mTORC1 induce la síntesis de proteínas a través de S6K y bloquea la inhibición de eIF4E, que típicamente caracteriza a la acción anabólica de la insulina y de IGF. S6K inhibe de manera autorregulatoria al receptor de tirosin quinasa activado. Por otro lado, ante la depleción de nutrientes se suprime a mTORC1 vía LKB1-AMPK, lo que desencadena el proceso de autofagia.²²

- mTORC2 está formado por Rictor, Protor y mSin1. mTORC2 es insensible a condiciones energéticas y activa a AKT ante el aumento de PIP₃, por un mecanismo que aún no está dilucidado y a otras proteínas asociadas a la regulación de la actina en el citoesqueleto.²³

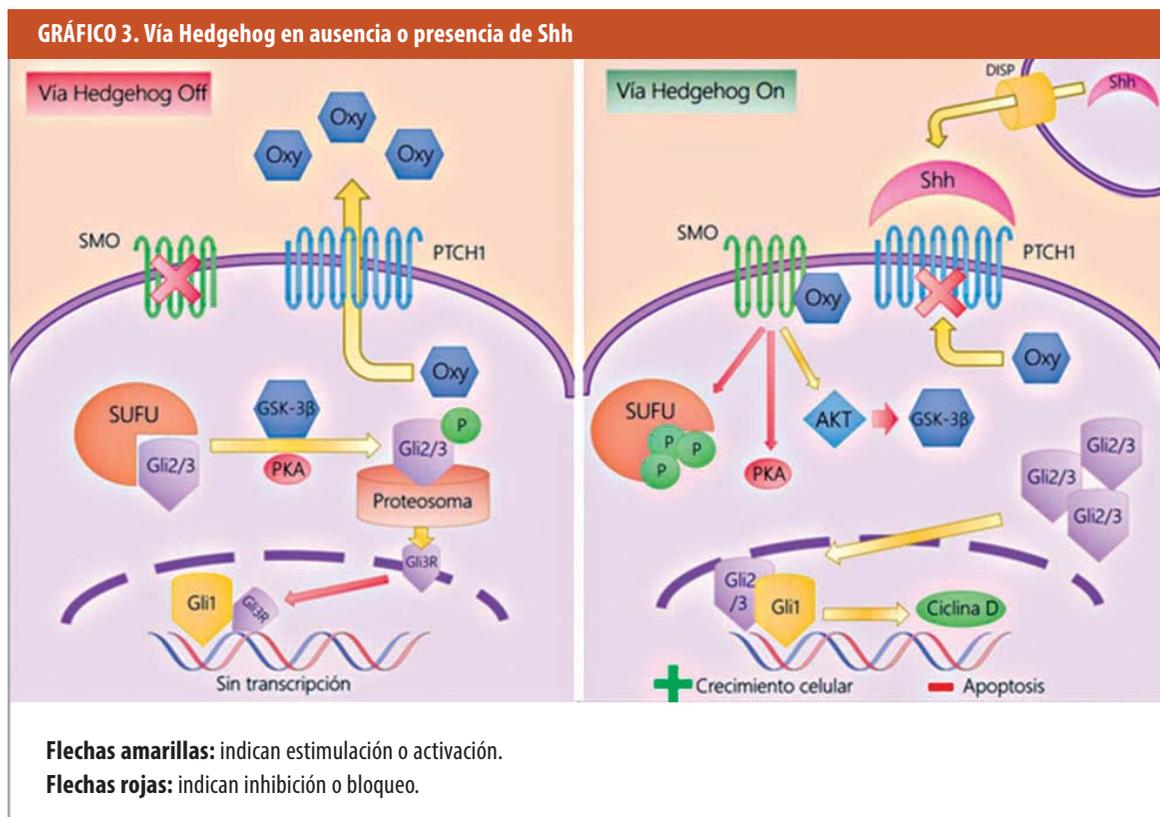
Enfermedades asociadas a PI3K

Las mutaciones germinales en la vía PI3K/AKT/mTOR se asocian al aumento de la incidencia de cáncer. En el caso del síndrome de Cowden, caracterizado por la presencia de hamartomas, triquilemomas, queratodermia palmoplantar, craneomegalia y aumento del riesgo de cáncer de mama, tiroides y poliposis gastrointestinal, el gen PTEN se encuentra mutado, por lo que pierde su función supresora de tumores y mTOR se encuentra sobreactivado. Además, PTEN se encuentra inactivado en el melanoma primario hasta en el 20%, ya sea por silenciamiento genético o por disminución del número de copias de PTEN.²⁴

Otras enfermedades asociadas a esta vía son la esclerosis tuberosa, con la mutación de los genes TSC1 y TSC2, y el síndrome de Peutz-Jeghers, asociado a la mutación de LKB1 y que resulta en ambos casos en sobreestimulación de mTORC1. Esto conlleva a la desregulación del ciclo celular y sobrecrecimiento celular, aumento de las mitosis y de la supervivencia, lo que conduce a la formación de hamartomas. La benignidad de estas neoplasias se explica en parte por la autorregulación negativa conservada por

parte de S6K (sobreestimulado por la actividad desmedida de mTORC1), que inhibe a su vez al receptor de factores de crecimiento como la insulina y en segunda instancia a AKT.²⁵

A nivel farmacológico, la vía PI3K/AKT/mTOR es un objetivo de tratamiento antineoplásico y de inmunotolerancia. Inhibidores alostéricos de la vía mTOR como sirolimus, requieren la unión a la proteína FKBP12, forman el complejo FRAP e inhiben a mTORC1, y así el progreso de la fase G1 a S del ciclo celular.²⁶ A diferencia del tacrolimus, el sirolimus no inhibe a la calcineurina, pero mantiene un efecto similar inmunosupresor y tiene una acción antiangiogénica, con baja toxicidad renal, siendo una ventaja en los pacientes trasplantados renales que además desarrollan sarcoma de Kaposi iatrogénico. Sin embargo, en la esclerosis tuberosa, la inhibición prolongada por sirolimus aunque disminuye el tamaño de los hamartomas, inhibe a S6K y restaura la respuesta celular a insulina. Esta acción aumenta la actividad de AKT, lo que los pone en riesgo en estos pacientes de aumentar la progresión a neoplasias malignas. Para evitar esto, sirolimus debería combinarse con un inhibidor de PI3K.



En caso de mTORC2, su inhibición suprime de manera eficaz a AKT y previene tanto el crecimiento neoplásico benigno como maligno. Aunque clásicamente la rapamicina no inhibe a mTORC2, puede hacerlo en ciertas células de manera selectiva, como las de la leucemia mieloide aguda ante exposiciones prolongadas a la droga.²⁷

3) Vía de señalización de Hedgehog

La vía Hedgehog (del inglés, erizo) fue descubierta y caracterizada en *D. melanogaster* en 1980, a partir del estudio del desarrollo segmentario de la larva de esta mosca. La mutación de esta vía generó una mosca con un fenotipo con dentículos puntiagudos semejantes al erizo. Esta vía de señalización también tiene especial importancia en el desarrollo embrionario del sistema nervioso, esqueleto, músculos, sistema gastrointestinal y pulmón de los mamíferos. En las células madres adultas, la vía Hedgehog regula la regeneración y mantenimiento de los tejidos adultos. El ligando extracelular implicado en esta vía es Hedgehog, el cual posee tres variantes en mamíferos: Sonic (Shh), Indian y Desert. El ligando Shh es una proteína que sufre modificaciones intracelulares como la adición de lípidos, luego se multimeriza y a través de DISP se libera desde la célula productora de la señal (gráfico 3). Shh tiene una acción autócrina y parácrina, viaja unida a una chaperona llamada Scube debido a su hidrofobicidad.²⁸ Shh se une a su receptor específico PTCH1, que presenta 12 pasos transmembrana, en la célula blanco. Habitualmente PTCH1 actúa como una bomba que remueve oxisterol del interior celular. La unión de Shh con PTCH1 bloquea dicha bomba, acumulando este metabolito. De esta manera, vesículas citosólicas que contienen proteínas de 7 pasos transmembrana llamada Smo, constitutivamente inhibida por PTCH1, se integran a la membrana celular, en particular en las cilias, y se activan en presencia de oxisterol.²⁹ Smo tiene tres acciones: a través de su función de proteína G asociada al receptor quinasa suprime la acción de SUFU, que normalmente mantiene reprimido los factores activadores de transcripción Gli2 y Gli3.³⁰ Por otro lado, la acción de la subunidad G α inhibe indirectamente la acción de PKA y las subunidades G β y γ activan a PI3K y a AKT, que bloquean la acción de la quinasa GSK-3 β . Estos mecanismos en conjuntos inhiben la fosforilación de Gli2 y Gli3,

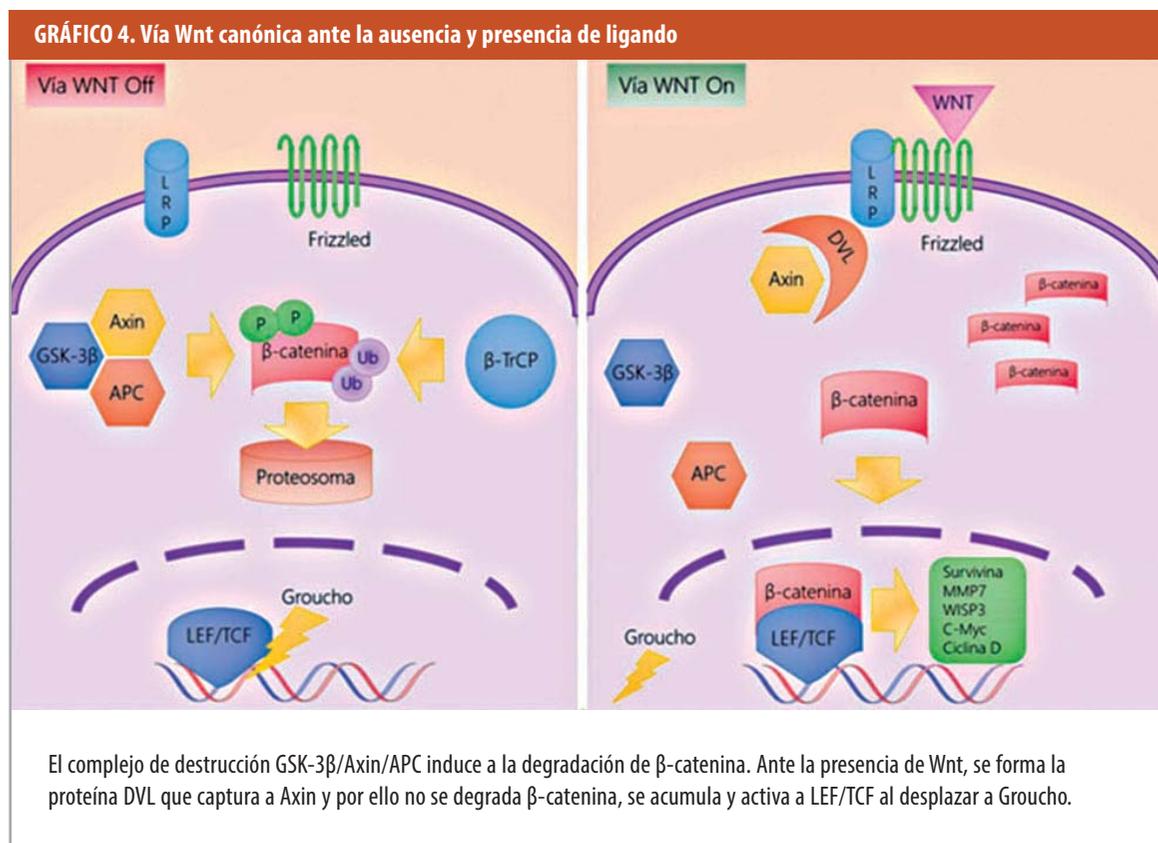
que lo conducirían en condiciones normales a su degradación en el proteasoma, con la consiguiente formación de un factor represor corto de la transcripción (Gli3R). La presencia de Smo en la membrana bloquea la formación de GliR y mantiene Gli2 y Gli3 intactos, de tal manera que se transloque al núcleo. Junto a Gli1, Gli2 y 3 activan genes específicos que inducen la proliferación celular como el de la ciclina D2, el crecimiento celular e inhibe uno de los componentes de la apoptosis y la adhesión celular como la placoglobina.³¹

Aplicación clínica

Las mutaciones de la vía Hedgehog conducen a múltiples alteraciones que en última instancia generan la sobreactivación de Gli1, lo cual conduce a la división celular acelerada, la disminución de la adhesividad, anclaje celular y la apoptosis.³¹

En el caso del síndrome de Gorlin, donde los pacientes desarrollan múltiples carcinomas basocelulares, el gen supresor de tumores PTCH1 se encuentra mutado en un alelo en la línea germinal. Al acumular una mutación en el gen PTCH1 del alelo normal, la proteína en cuestión no se expresa correctamente, por lo tanto no logra inhibir a Smo en la membrana celular.³² En cuanto a los carcinomas basocelulares esporádicos, la mayoría de los análisis genéticos demostró mutaciones en la vía Hedgehog. El 90% de las mutaciones es de PTCH1, de manera tal que lo inactivan como se describió en el caso del síndrome de Gorlin, y en el 10% existe una mutación con sobreactivación de Smo.³³

Desde el punto de vista farmacológico, la ciclopamina y el vismodegib son moléculas que actúan como inhibidores competitivos del receptor de Smo. En el caso de la ciclopamina, derivado del lirio de maíz, es capaz de generar holoprosencefalia, labio leporino, paladar hendido y ciclopía durante el desarrollo del sistema nervioso fetal, por su acción antiproliferativa sobre la vía Hedgehog.³⁴ Por otro lado, vismodegib fue aprobado en 2012 por la FDA para el tratamiento de carcinomas basocelulares en estadios avanzados con metástasis a distancia o que no pueden ser tratados por cirugía o radioterapia.³⁵ En la actualidad otras neoplasias dependientes de la vía Hedgehog como el cáncer colorrectal, pulmón de células pequeñas, estómago, páncreas y condrosarcoma, se encuentran en ensayos clínicos.



4) Vía de señalización de Wnt

La vía de señalización Wnt (del inglés *Wingless + integration 1*) regula el crecimiento celular, la apoptosis, el desarrollo embrionario y la oncogénesis. Está caracterizada por una vía clásica o canónica que depende de la β-catenina, y dos vías no clásicas que dependen de JNK y de Ca²⁺. Las proteínas Wnt1 y Wnt3a activan la vía clásica de Wnt, mientras que Wnt4 y Wnt5a lo hacen con la vía no clásica. La familia de ligandos Wnt son hidrofóbicos y para lograr la comunicación entre células requiere un transportador que aún no está definido. El receptor principal de Wnt se conoce como Frizzled o Fz y tiene 7 pasos transmembrana. Su unión no es suficiente para generar la activación del receptor, sino que se requiere un correceptor llamado LRP5 o LRP6 para unirse a proteínas intracelulares sobre donde ejercerá su acción.^{36,37}

En la vía clásica o canónica, ante la ausencia de la señal Wnt la proteína β-catenina se fosforila por GSK-3β, que depende de proteínas de andamio como APC y Axin, las cuales forman un complejo de destrucción (gráfico 4). La

β-catenina fosforilada se ubiquitina por β-TrCP, señal necesaria para que luego los proteosomas la degraden. Cuando la señal Wnt activa al receptor Fz junto a su correceptor LRP5/6, se polimeriza la proteína DVL en la porción interna de la membrana plasmática y captura a Axin, lo que impide la formación del andamio para que GSK-3β pueda fosforilar a β-catenina y esta última se degrade.^{38,39} Esto conlleva por lo tanto al aumento de β-catenina en citoplasma, que posteriormente se transloca al núcleo y se une a los factores de transcripción LEF/TCF y desplaza al correpresor Groucho y a las deacetilasas de histonas. Se describen algunos genes activados:

- 1) Survivina: bloquea la apoptosis y permite la formación de los husos mitóticos
- 2) MMP7: gen encargado de la síntesis metaloproteinasas de matriz, cuya acción se centra en remodelar la matriz extracelular, con acciones en el desarrollo embrionario, reproducción, pero también es facilitador de las metástasis.

3) WISP3: Sintetiza proteínas matricelulares presentes en la matriz extracelular llamados CCN o proteínas de señalización intercelular. Estas proteínas no son estructurales y tienen un rápido recambio. Actúan como nexo entre las proteínas estructurales y los receptores celulares de superficie, modulando la actividad de los factores de crecimiento. Algunas de sus funciones están relacionadas con la curación de heridas.

4) c-Myc: este factor de transcripción fue descrito en la vía de la MAPK.

5) Ciclina D1: proteína que aumenta su concentración en fase G1 del ciclo celular, activa a Cdk4 o Cdk6 y permite la transición a la fase S, donde se duplica el ADN.⁴⁰

En la vía no clásica Wnt/JNK, luego de que Wnt5a se une a Fz, por medio de otros correceptores distintos a LRP5/6, activa a DVL y posteriormente a las quinasas Rho y Rac. Rac fosforila a JNK quinasa y junto con Rho generan cambios en el citoesqueleto asociados a la polaridad de las células planas.⁴¹ En el caso de la vía no clásica Wnt/Ca2+, Wnt5a se une a Fz, se acopla a una proteína G, activa a PKC y aumenta la concentración intracelular de calcio. Esto conlleva a la activación de CAMKII y NFAT, que regulan la adhesión celular, la migración y la separación de tejidos, y a su vez estimula la activación de la calcineurina que inhibe a la señal de la vía clásica de Wnt.⁴²

Aplicaciones clínicas

La vía Wnt está íntimamente relacionada con la formación del folículo piloso. La placoda epidérmica precursora del folículo, al igual que el mantenimiento del ciclo piloso normal dependen de la presencia de β -catenina y de la supresión de otras vías como BMP. Durante el anágeno, Wnt10b se expresa en el folículo y activa la vía canónica de Wnt, en cambio en el catágeno y telógeno no se detecta esta molécula y por lo tanto disminuyen la expresión de β -catenina.⁴³ En el pilomatrixoma, la β -catenina presenta una mutación en la zona de fosforilación por GSK-3 β y en la zona de unión a ubiquitina, por lo que la hace resistente a la degradación e induce la formación de pelo ectópico.⁴⁴

La vía Wnt está implicada en múltiples neoplasias, entre las que se destacan el cáncer colorrectal, la poliposis adenomatosa familiar, donde se encuentra mutado el gen supresor de tumores APC, como también en otros cánceres como el de próstata, ovario, pulmón y melanoma. En

esta última neoplasia, la acumulación de β -catenina promueve la proliferación y migración de las células neoplásicas. Esto se ve provocado por mutaciones en el sitio de fosforilación de β -catenina para ser inactivada, asociado a una hipermetilación e inactivación del gen APC necesario para formar el complejo de destrucción. La sobreactivación de LEF a causa de la acumulación β -catenina genera migración de las células del melanoma e influye tanto en el estadio de la neoplasia como en la metastogénesis. El silenciamiento de LEF permite arrestar la célula en el ciclo celular e inducir la apoptosis. Está descrito en el melanoma pediátrico que la vía clásica Wnt/ β -catenina promueve la ocurrencia del melanoma, pero no así su infiltración, y que la vía Wnt/Ca+2 estaría relacionada con la invasión y metástasis.⁴⁵

En algunas enfermedades inflamatorias e inmunológicas como el liquen plano existe una sobreexpresión epidérmica y dérmica de Wnt5a46, o sobreexpresión de β -catenina en el caso de la psoriasis, lo que conduce a sobreexpresión de transglutaminasa 1.⁴⁷

Bibliografía

1. Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M. *et ál.* Mechanisms of cell communication, en Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M. *et ál.* Molecular biology of the cell. Ed. Garland Science, Estados Unidos, 2008: 879-964.
2. Narlikar G.J., Fan H.Y., Kingston R.E. Cooperation between complexes that regulate chromatin structure and transcription, *Cell*, 2002, 108: 475-487.
3. Fecher L.A., Cummings S.D., Keefe M.J., Alani R.M. Toward a molecular classification of melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 2007, 25: 1606-1620.
4. Matallanas D., Birtwistle M., Romano D., Zebisch A. *et ál.* Raf family kinases: old dogs have learned new tricks, *Genes Cancer*, 2011, 2: 232-260.
5. Bidwell G.L., Drazen Raucher D. Application of thermally responsive polypeptides directed against c-Myc transcriptional function for cancer therapy, *Mol. Cancer Ther.*, 2005, 4: 1076-1085.
6. Semenza G.L. Targeting HIF-1 for cancer therapy, *Nat. Rev. Cancer*, 2003, 3: 721-732.
7. La Manna J.C., Chavez J.C., Pichiule P. Structural and functional adaptation to hypoxia in the rat brain, *J. Exp. Biol.*, 2004, 207: 3163-3169.
8. Wouters B.G., Kortzinsky M. Hypoxia signaling through mTOR and the unfolded protein response in cancer, *Nat. Rev. Cancer*, 2008, 8: 851-864.

9. Kumar S., Rao K. Waardenburg syndrome: A rare genetic disorder, a report of two cases, *Indian J. Hum. Genet.*, 2012, 18: 254-255.
10. Hernández-Martín A., Torrelo A. Rasopathies: developmental disorders that predispose to cáncer and skin manifestations, *Actas Dermosifiliogr.*, 2011, 102: 402-416.
11. Jakob J.A., Bassett R.L. Jr, Ng C.S., Curry J.L. et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma, *Cancer*, 2012, 118: 4014-4023.
12. González V.M. Genes de predisposición al melanoma. Melanoma familiar, *Dermatol. Argent.*, 2010, 16: 327-336.
13. Brauns T.C., Schultewolter T., Dissemmond J., Maschke J. et al. C-KIT expression in primary cutaneous T-cell lymphomas, *J. Cutan. Pathol.*, 2004, 31: 577-582.
14. Pérez O.G., Solarz H., Amante H., Woscoff A. Dermatofibrosarcoma protuberans: actualización inmunohistoquímica, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 220-224.
15. Patel K.U., Szabo S.S., Hernandez V.S., Prieto V.G. et al. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization assays, *Hum. Pathol.*, 2008, 39: 184-193.
16. Luke J.J., Hodi F.S. Vemurafenib and BRAF inhibition: a new class of treatment for metastatic melanoma, *Clin. Cancer Res.*, 2012, 18: 9-14.
17. Catalanotti F., Solit D.B. Will Hsp90 inhibitors prove effective in BRAF-mutant melanomas?, *Clin. Cancer Res.*, 2012, 18: 2420-2422.
18. Downward J. Targeting RAF: trials and tribulations, *Nat. Med.*, 2011, 17: 286-288.
19. Dossett L.A., Kudchadkar R.R., Zager J.S. BRAF and MEK inhibition in melanoma, *Expert. Opin. Drug. Saf.*, 2015, 14: 559-570.
20. Castellino R.C., Durden D.L. Mechanisms of disease: the PI3K-Akt-PTEN signaling node—an intercept point for the control of angiogenesis in brain tumors, *Nat. Clin. Pract. Neurol.*, 2007, 3: 682-693.
21. Rafalski V.A., Brunet A. Energy metabolism in adult neural stem cell fate, *Prog. Neurobiol.*, 2011, 93: 182-203.
22. Rouschop K.M., Wouters B.G. Regulation of autophagy through multiple independent hypoxic signaling pathways, *Curr. Mol. Med.*, 2009, 9: 417-424.
23. Polivka J., Janku F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway, *Pharmacol. Ther.*, 2014, 142: 164-175.
24. Mirmohammadsadegh A., Marini A., Nambiar S., Hassan M. et al. Epigenetic silencing of the PTEN gene in melanoma, *Cancer Res.*, 2006, 66: 6546-6552.
25. Yang Q., Guan K.L. Expanding mTOR signaling, *Cell. Res.*, 2007, 17: 666-681.
26. Madke B. Topical rapamycin (sirolimus) for facial angiofibromas, *Indian Dermatol. Online J.*, 2013, 4: 54-57.
27. Sarbassov D.D., Ali S.M., Sengupta S., Sheen J.H. et al. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB, *Mol. Cell.*, 2006, 22: 159-168.
28. Fan C.W., Tuladhar R., Lum L. Signaling: Making a leaner Hedgehog, *Nat. Chem. Biol.*, 2013, 9: 217-218.
29. Corcoran R.B., Scott M.P. Oxysterols stimulate Sonic hedgehog signal transduction and proliferation of medulloblastoma cells, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 2006, 103: 8408-8413.
30. Dorsam R.T., Gutkind J.S. G-protein-coupled receptors and cancer, *Nat. Rev. Cancer*, 2007, 7: 79-94.
31. Yoon J., Kita Y., Frank D., Majewski R. et al. Gene expression profiling leads to identification of GLI1-binding elements in target genes and a role for multiple downstream pathways in GLI1-induced cell transformation, *J. Biol. Chem.*, 2002, 277: 5548-5555.
32. Liu L.S., Colegio O.R. Review molecularly targeted therapies for non-melanoma skin cancers, *Int. J. Dermatol.*, 2013, 52: 654-665.
33. Epstein E. Basal cell carcinomas: attack of the hedgehog, *Nat. Rev.*, 2008, 8: 743-754.
34. Heyne G.W., Melberg C.G., Dorodchi P., Parins K.F. Definition of critical periods for hedgehog pathway antagonist-induced holoprosencephaly, cleft lip and cleft palate, *PloS One*, 2015, 10: e0120517.
35. Erdem G.U., Sendur M.A., Ozdemir N.Y., Yazici O. et al. A comprehensive review of the role of the hedgehog pathway and vismodegib in the management of basal cell carcinoma, *Curr. Med. Res. Opin.*, 2015, 17: 1-14.
36. Baron R., Kneissel M. Wnt signaling in bone homeostasis and disease: from human mutations to treatments, *Nat. Med.*, 2013, 19: 179-192.
37. Nusse R. Wnt signaling in disease and in development, *Cell. Res.*, 2005, 15: 28-32.
38. Roberts D.M., Slep K.C., Peifer M. It takes more than two to tango: Dishevelled polymerization and Wnt signaling, *Nature Structural & Molecular Biology*, 2007, 14: 463-465.
39. Yang Y. Wnt signaling in development and disease, *Cell & Bioscience*, 2012, 2: 14.
40. Yeh C.T., Yao C.J., Yan J.L., Chuang S.E. et al. Apoptotic Cell Death and Inhibition of Wnt/ β -Catenin Signaling Pathway in Human Colon Cancer Cells by an Active Fraction (HS7) from Taiwan o fungus camphoratus, *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2011, 2011: 750230.
41. Klipp E., Liebermeister W.. Mathematical modeling of intracellular signaling pathways, *BMC Neuroscience*, 2006, 7: 10.
42. Sugimura R., Li L. Non canonical Wnt signaling in vertebrate development, stem cells and diseases, *Birth Defects Res. C. Embryo Today*, 2010, 90: 243-256.
43. Lei M.X., Chuong C.M., Widelitz R.B. Tuning Wnt Signals for More or Fewer Hairs, *J. Invest. Dermatol.*, 2013, 133: 7-9.
44. Widelitz R.B. Wnt signaling in skin organogenesis, *Organogenesis*, 2008, 4: 123-133.

45. Yang Y., Qian Q. Wnt5a/Ca 2+ /calcineurin/nuclear factor of activated T signaling pathway as a potential marker of pediatric melanoma, *J. Can. Res. Ther.*, 2014, 10: 83-88.

46. Zhang Y., Zhang D., Tu C., Zhou P. et al. Wnt 5a is involved in the pathogenesis of cutaneous lichen planus, *Clin. Exp. Dermatol.*, 2015; 40:659-664.

47. Hampton P.J., Ross O.K., Reynolds N.J. Increased nuclear beta-catenin in suprabasal involved psoriatic epidermis, *Br. J. Dermatol.*, 2007, 157: 1168-1177.

48. Blomberg M., Jeppesen E.M., Skovby F., Benfeldt E. FGFR3 Mutations and the skin: Report of a patient with a FGFR3 gene mutation, acanthosis nigricans, hypochondroplasia and hyperinsulinemia and review of the literature, *Dermatology*, 2010, 220: 297-305.

49. González V.M., Mathé A.D., Santos Muñoz A., Bas C.A. et al. Manifestaciones cutáneas de nuevas drogas oncológicas: inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmica y prodrogas del 5-fluoruracilo, *Dermatol. Argent.*, 2008, 14: 276-280.

DERMATÓLOGOS JÓVENES

★ CASO CLÍNICO | Elección múltiple: Lesión tumoral en dedo índice derecho

Nuria Díaz Villaverde y Gabriela Chávez



Varón, 53 años de edad.

Antecedentes personales: IAM, HTA, hipercolesterolemia y tabaquismo. En plan de trasplante cardíaco.

Medicación actual: carvedilol, simvastatina, AAS, amlodipina y espironolactona.

Enfermedad actual: lesión en dedo índice derecho de meses de evolución, asintomática.

Examen físico: se observa una lesión tumoral exofítica, hiperqueratósica, color piel normal de 1 cm de longitud y 0,5 cm de base, localizada en cara palmar de dedo índice derecho (fotos 1 y 2).

Exámenes complementarios: se realizó afeitado de la lesión y electrocoagulación de la base, con envío del material para estudio histopatológico (foto 3).



FOTO 1.



FOTO 2.



FOTO 3.

1. ¿Cuál es el diagnóstico presuntivo más probable en este caso?

- a. Angiofibroma
- b. Verruga vulgar
- c. Cuerno cutáneo
- d. Fibroqueratoma digital adquirido
- e. Dedo supernumerario

2. ¿Qué estudio debe realizarse para confirmar el diagnóstico?

- a. Laboratorio de rutina
- b. Biopsia incisional de piel y estudio inmunohistoquímico
- c. Biopsia excisional y estudio histopatológico
- d. Estudios por imágenes (TAC/RMN)
- e. El diagnóstico es clínico

3. ¿Qué espera encontrar en el estudio histopatológico?

- a. Hiperqueratosis ortoqueratósica con hiperplasia epidérmica variable. En dermis, gruesos haces de colágeno rodeados por vasos sanguíneos, que se orientan perpendicularmente a la epidermis
- b. Epidermis adelgazada, dermis con haces de colágeno de menor tamaño
- c. Epidermis atrófica, en dermis haces de colágeno de disposición perpendicular alrededor de los folículos pilosos y vasos
- d. Proliferación nodular dérmica, constituida por fibroblastos fusiformes y miofibroblastos, que se disponen en cortos fascículos entrelazados
- e. Proliferación nodular dérmica constituida por población monomorfa de células epiteloides grandes, que se encuentran separadas por finos haces de colágeno

4. ¿Qué tratamiento/s elegiría para este caso?

- a. Cirugía convencional
- b. Cirugía de Mohs
- c. Crioterapia
- d. Corticoides tópicos de alta potencia
- e. Fototerapia

La solución, en la pág. 125

Cuestionario de autoevaluación

1. Los receptores de factores de crecimiento se caracterizan por:

- a. Asociarse a canales iónicos
- b. Tener 7 pasos transmembrana y asociarse a una proteína G
- c. Ser diméricos y transfosforilarse
- d. No tener acción enzimática propia

2. ¿La mutación germinal de MITF está asociada a cuál de las siguientes patologías?

- a. Síndrome de Waardenburg
- b. Esclerosis tuberosa
- c. Síndrome de Peutz-Jeghers
- d. Vitiligo

3. ¿Cuál de los siguientes mecanismos está asociado a la resistencia farmacológica de vemurafenib?

- a. Inactivación de Ras
- b. Sobreexpresión de CRAF o COT
- c. Activación de KRS1
- d. Inactivación de MEK

4. Las células del dermatofibrosarcoma protuberans presentan una translocación cromosómica que genera una proteína de fusión entre el colágeno tipo 1 y un factor de crecimiento. ¿Cuál es ese factor?

- a. VEGF
- b. EFG
- c. SCF
- d. PDGF

5. La fibrilación auricular es una característica de cuál de las siguientes rasopatías:

- a. Mutación de HRAS: síndrome de Costello
- b. Mutación de NF-1: neurofibromatosis tipo 1
- c. Mutación KRAS: síndrome de Noonan
- d. Mutación de PTPN11: Síndrome LEOPARD

6. Entre las acciones antiapoptóticas de AKT activado, ¿cuál de las siguientes afirmaciones es correcta?

- a. Induce la formación de p53
- b. Bloquea a BAD
- c. Bloquea la acción de MDM2
- d. Induce la formación de IKK α

7. El sirolimus bloquea cuál de los siguientes componentes de la vía PI3K:

- a. mTORC1
- b. AKT
- c. PTEN
- d. PI3K

8. ¿Cuál de las siguientes acciones caracteriza al mecanismo de acción de vismodegib?

- a. Disminuye la formación de Gli3R
- b. Inactiva a GSK-3 β
- c. Mantener fosforilada a SUFU
- d. Disminuye la concentración intracelular de oxisterol

9. DVL es una proteína intracelular formada por la activación del receptor Fz, junto con LRP5/6 y Wnt. ¿Qué componente del complejo de destrucción captura?

- a. GSK-3 β
- b. APC
- c. Axin
- d. β -TrCP

10. ¿Cuál de los siguientes genes activado por β -catenina y LEF/TCF está asociado a la capacidad de metástasis?

- a. Survivina
- b. MMP7
- c. WISP3
- d. Ciclina D

Respuestas correctas vol. XXI – N° 1 / 2015

1, b | 2, d | 3, a | 4, d | 5, c | 6, d | 7, c | 8, a | 9, d | 10, d