

Vías de señalización celular y su aplicación en enfermedades inflamatorias de la piel

Cellular signaling pathways and their application in inflammatory skin diseases

Leonardo A. Sánchez-Saldaña

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. El estudio de las vías de señalización celular permite conocer la fisiología normal de la piel, así como su rol en la génesis de las enfermedades inflamatorias y de las neoplasias dermatológicas¹. La señalización celular no solo hace referencia a la simple transmisión de moléculas a través del espacio entre las células, sino a mecanismos altamente evolucionados y regulados, de los cuales aún nos queda mucho que aprender. Para el Dermatólogo es de vital importancia conocer las intrincadas interrelaciones moleculares a la hora de prescribir nuevas medicaciones biológicas, para comprender su mecanismo de acción, sus indicaciones y efectos adversos^{1,2}.

La *vía de señalización celular*, es una serie de reacciones químicas en las que un grupo de moléculas de la célula trabajan juntas para controlar las funciones celulares, como la multiplicación o la destrucción celular. Las células reciben señales del entorno cuando una molécula llamada ligando se une a una proteína específica llamada receptor sobre la célula o dentro de ella. Después de que la primera molécula de la vía de señalización recibe la señal, se activa otra molécula y este proceso se repite durante toda la vía de señalización hasta que la última molécula se activa y cumple con la función celular. La activación anormal de la vía de señalización quizá produzca enfermedad cutánea inflamatoria o neoplásica.

Existen cuatro vías de interés dermatológico: 1. Vía de señalización de la MAPK; 2. Vía de señalización de la P12K; 3. Vía de señalización de Hedgehog y 4. Vía de señalización de Wnt¹.

La *vía de señalización de la MAPK (Mitogen-activated protein kinase)* esta vinculada con la proliferación normal de la célula, y ha adquirido gran importancia en los últimos

años por su estrecha relación con el crecimiento celular y su desregulación se asocia al melanoma y a enfermedades congénitas como las rasopatías. Los ligandos de esta vía son los factores de crecimiento, secretados por diferentes células y ejercen su función localmente o a distancia, a través de un receptor específico acoplado a una enzima tirosin quinasa^{1,3}.

Desde la perspectiva dermatológica, la vía de la MAPK juega un rol esencial en la pigmentación cutánea. En el *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 MITF que habitualmente induce la síntesis de tirosinasa, enzima clave en la producción de melanina¹. En el síndrome de Waardenburg tipo 2 caracterizado por la mutación germinal de MITF en la cresta neural, no solo es característico el piebaldismo, sino que se suma la microftalmia, trastornos óseos, sordera neurosensorial y heterocromia del iris³.

Las rasopatía engloba a un grupo de enfermedades donde las mutaciones germinales no solo de Ras, sino también de las señales río arriba y río abajo de MAPK, predisponen a anomalías de desarrollo, desde dificultad en el aprendizaje hasta retraso mental, trastornos cardíacos, alteraciones cutáneas, dimorfismo facial y predisposición al cáncer. Las mutaciones río arriba de Ras suelen tener lesiones pigmentadas, retraso mental leve y mayor riesgo de sufrir leucemias¹. Las rasopatías que afectan KRAS y los genes río abajo, suelen tener afección cognitiva, trastornos de la queratinización y anomalías del pelo.

Existen drogas diseñadas para la regulación de la vía MAPK: *vemurafenib/Dabrafenib* (inhibidor de BRAF mutado V600E/K, indicado en el tratamiento del melanoma avanzado); *trametinib/cobimetinib* (inhibidor de MEK1 y 2, indicado para el tratamiento combinado del melanoma metastásico); *selumetinib* (Inhibidor de MEK1 y 2, en estudio del melanoma avanzado); *pazopanib* (inhibidor de

PDGFR, VEGFR y c-kit, en estudio para el tratamiento del dermatofibrosarcoma protuberans en fase 2)¹.

La *vía de señalización de la PI3K* (fosfatidilinositol 3 quinasa) regula la proliferación celular, la diferenciación, el metabolismo y la reorganización del citoesqueleto, induciendo la apoptosis en las células normales o neoplásicas. Al igual que la vía MAPK, la activación depende de la unión del factor de crecimiento con el receptor acoplado a la enzima tirosin quinasa.

Las mutaciones germinales en la vía PI3K/AKT/mTOR se asocia al aumento de la incidencia de neoplasias. En el *síndrome de Cowden* (presencia de hamartomas, triquilemomas, queratodermia palmoplantar, craneomegalia y aumento de riesgo de cáncer de mama, tiroides y poliposis gastrointestinal), el gen PTEN se encuentra mutado¹, por lo que pierde su función supresora de tumores y mTOR se encuentra sobreactivado. Otras enfermedades asociadas a esta vía de señalización son la *esclerosis tuberosa*, con mutación de los genes TSC1 y TSC2 y el *síndrome de Peutz-Jeghers*, asociado a la mutación LKB1 y que resulta en ambos casos en sobreestimulación de mTORC1. Desde el punto de vista terapéutico, la vía PI3K/AKT/mTOR es un objetivo de tratamiento antineoplásico y de inmunotolerancia. El *sirulimus*, bloquea la transducción de señales intracelulares dependiente e independientes de calcio y requiere la unión a la proteína FKBP12, forman el complejo FRAP e inhiben a mTORC1 una quinasa crítica para la progresión del ciclo celular, y así el progreso de la fase G1 a S del ciclo celular¹.

La *vía de señalización de Hedghog* (Shh). Es una importante ruta de señalización del desarrollo relacionado con más del 50% de los tumores. Esta vía de señalización también tiene especial importancia en el desarrollo embrionario del sistema nervioso, esqueleto, músculos, sistema gastrointestinal y pulmón de los mamíferos^{1,4}. En las células madres adultas, la vía Hedgehog regula la generación y mantenimiento de los tejidos adultos. El ligando *Sonic hedgehog* (Shh) constituye la principal ruta en los mamíferos para regular, mediante procesos celulares de proliferación, diferenciación, migración y supervivencia celular⁴. 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 señal. Shh tiene una acción autócrina y paracrina, viaja unida a una chaperona llamada Scube debido a su hidrofobicidad. Shh se une a su receptor específico PTCH1, que presenta doce pasos transmembrana en la célula blanco. Habitualmente PTCH1 actúa como una bomba, acumulando este metabolito, De esta manera, vesículas citolíticas que contiene proteínas de

7 pasos transmembrana llamada Smo, constitutivamente inhibida por PTCH1, se integran a la membrana celular, en particular en la cilias, y se activan en presencia de oxisterol¹.

Desde el punto de vista clínico, las mutaciones de la vía hedgehog conducen a múltiples alteraciones que en última instancia generan la sobre activación de Gli1, lo cual conduce a la división celular acelerada, la disminución de la adhesividad, anclaje y la apoptosis.

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 celular¹.

Desde el punto de vista terapéutico, la ciclopamina y el vismodegib son moléculas que actúan como inhibidores competitivos del receptor de Smo. Los nuevos tratamientos del carcinoma basocelular en estadio avanzado están dirigidos a bloquear la vía Hedgehog.

La *vía de señalización de Wny* (Wingless + integration 1) regula el crecimiento celular, la apoptosis, el desarrollo embrionario y la oncogénesis, por lo que es fácil entender que su alteración afecte numerosas anomalías del desarrollo, crecimiento y homeostasis en organismos animales.

Las proteínas de la vía de señalización Wnt forman parte de una familia de glucoproteínas de secreción que se unen a receptores Frissled o Fz y a proteínas relacionadas con los receptores de lipoproteínas de baja densidad, proceso que logra estabilizar la β -catenina e iniciar una compleja cascada de señalización relacionada con diferentes mecanismos de regulación génica. Con la activación o inactivación de genes y oncogenes supresores de tumor se han relacionado diversas alteraciones en diferentes proteínas y en un sinnúmero de proteínas implicadas en un grupo creciente de padecimientos y malformaciones humanas⁵.

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, y al mayor riesgo de metástasis. En la formación del *foliculo piloso*, la *placoda epidérmica* precursora del foliculo, 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 foliculo y activa la vía canónica de wnt, en cambio en el catágeno y telógeno no se detecta esta molécula y por lo tanto disminuye la expresión de β -catenina¹. 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. Esta vía también está implicada en múltiples neoplasias. En algunas enfermedades inflamatorias e inmunológicas como el liquen plano existe una sobreexposición epidérmica y dérmica de Wnt5a46, o sobreexposición de β -catenina en el caso de la psoriasis, lo que conduce a sobreexpresión de transglutaminasa 1¹.

Los nuevos tratamientos dermatológicos están dirigidos a blancos moleculares específicos, por lo que se requiere estar actualizado para elegir la mejor opción terapéutica para nuestros pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. De Lucas D.A. Vías de señalización celular y su aplicación en dermatología. *Dermatol Argent*, 2015;21(2):94-109.
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. Kumar S, Rao K. Waardenburg síndrome: A rare genetic disorder; a report of two cases, *Indian J. Hum. Genet.*, 2012;18:254-255.
4. Arias D, Mancipe M, Rayo J, Rodríguez D, Vallejo D, Moreno F. Generalidades de la señalización molecular durante el desarrollo embrionario: El caso del Sonic. *Salutem Scientia Spiritus* | Volumen 2 | Número 2 | Julio-Diciembre | 2016 | ISSN: 2463-1426 (En Línea).
5. Ochoa-Hernández A.B., Juárez-Vásquez C.I., Rosales-Reynooso M:A., Barrios-Núñez P. La vía de señalización Wnt- β -catenina y su relación con cáncer. *Cir Cir* 2012;80:389-398.