



Vías de señalización intracelular: Un enfoque hacia la fisiología y patología humana

Cell signaling pathways: An approach to human physiology and pathology.

Jared Becerril-Rico

Resumen

Desde hace años gran parte de los avances en medicina y farmacología se han enfocado en el estudio de las vías de señalización intracelular, dando pauta a una mejor comprensión de las enfermedades y a la formulación de nuevas opciones terapéuticas y diagnósticas. Este artículo busca proporcionar una explicación sintética y práctica del funcionamiento de las principales vías de señalización intracelular, exemplificando la importancia de cada una de éstas mediante la explicación fisiopatológica de diversas enfermedades en las cuales se tiene un papel destacado. Entre las vías de señalización tratadas en este trabajo están las activadas por la proteína cinasa A (PKA), proteína cinasa C (PKC), fosfatidilinositol-3-cinasa (PI3K), cinasa dependiente de calcio/calmodulina (CaMK), la familia tirosina cinasa (TK), la superfamilia Ras, así como la vía MAPK. Además, se abordan otros componentes de importancia para las vías de señalización, como el sistema ubiquitina-proteosoma, las integrinas, así como ciclinas, cinasas dependientes de ciclinas (CDK) y otros reguladores del ciclo celular. Algunas de las enfermedades tratadas dentro del texto están: diabetes mellitus, enfermedad de Alzheimer y Parkinson, diversas arritmias cardíacas, cáncer, fibrosis pulmonar, síndrome nefrótico, etc., padecimientos de gran relevancia en la medicina actual.

PALABRAS CLAVE: Vías de señalización intracelulares; transducción de señales; MAPK; PI3K; proliferación celular.

Abstract

For years, much of the advances in medicine and pharmacology have focused on the study of intracellular signaling pathways, giving into a better understanding of the pathologies and formulation of new therapeutic and diagnostic options. This article seeks to provide a synthetic and practical explanation about the function of the main intracellular signaling pathways, exemplifying the importance of each of these through the pathophysiological explanation of various diseases in which there is a prominent role. Among the signaling pathways treated in this work are those activated by protein kinase A (PKA), protein kinase C (PKC), phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K), Ca^{2+} / calmodulin-dependent protein kinase (CaMK), the tyrosine kinase (TK) family, the Ras superfamily, as well as the MAPK pathway. In addition, other components of importance for signaling pathways are addressed, such as the ubiquitin-proteosome system, integrins, as well as cyclins, cyclin-dependent kinases (CDK) and other cell cycle regulators. Some of the diseases treated within the text are diabetes mellitus, Alzheimer's and Parkinson's disease, various cardiac arrhythmias, cancer, pulmonary fibrosis, nephrotic syndrome, etc., which are diseases of great relevance in current medicine.

KEYWORDS: Cell signaling pathways; Signal transduction pathways; MAPK; PI3K; Cell proliferation.

Hospital Juárez de México. Universidad Autónoma Metropolitana. Universidad Abierta y a Distancia de México, Ciudad de México.

Recibido: 19 de septiembre 2019

Aceptado: 21 de octubre 2019

Correspondencia

Jared Becerril Rico
jared.becerril.rico@gmail.com

Este artículo debe citarse como:

Becerril-Rico J. Vías de señalización intracelular: Un enfoque hacia la fisiología y patología humana. Med Int Méx. 2021; 37 (5): 766-780.



ANTECEDENTES

En todo momento existen señales internas y externas que interactúan con las células del cuerpo humano, las cuales son procesadas mediante vías de señalización intracelular para lograr que las células generen respuestas frente a estas señales, proceso que en conjunto se expresará como una respuesta tisular, orgánica, o incluso sistémica. De esta manera, ante distintos estímulos patológicos las células procesan las señales y ejercen respuestas que podrían ser entendidas por el personal médico como signos y síntomas de un cierto cuadro clínico.

Desde hace años la medicina y farmacología han comenzado a enfocar sus esfuerzos hacia la exploración de tratamientos basados en la intervención dentro de distintas vías de señalización intracelular. Debido a esto, el presente trabajo intenta proporcionar una explicación sintética del proceso de señalización intracelular y su relación con algunas enfermedades de importancia, buscando despertar en el clínico el interés por el estudio de la enfermedad y tratamiento a este nivel.

GENERALIDADES

Una vía de señalización intracelular se compone por un grupo de enzimas que se envían señales para activarse o desactivarse unas a otras con el objetivo de lograr una actividad final.¹ Viéndose de manera sencilla podría decirse que cierto estímulo activa a la enzima A, luego ésta activa a la enzima B, y esta última a C para realizar una actividad específica. Esta actividad final puede ser, por ejemplo, la síntesis de una proteína, apertura de canales iónicos, modificaciones citoesqueléticas, etc. Sin embargo, las vías de señalización celular funcionan de manera mucho más compleja que lo exemplificado, porque existe gran interacción entre todas las vías de señalización, es decir, una misma proteína río

abajo puede ser activada o inhibida por más de una vía.

Las vías de señalización, y con ello las actividades finales que realizan, se regulan mediante el control enzimático. Esto significa que el aumento o disminución en la actividad enzimática de las proteínas que componen la vía pueden ser decisivas ante la realización o no de la actividad que controla la vía de señalización. Debido a lo anterior, es necesario saber que el control enzimático puede generarse por dos métodos principales: 1) el control de la concentración enzimática o 2) la modificación de la actividad de enzimas preexistentes.¹ El primer método se genera mediante la regulación de la traducción, transcripción y procesamiento de información genética, así como mediante la proteólisis o translocación de la enzima. Por su parte, en el caso de la modificación de la actividad enzimática, este proceso se da mediante el uso de moléculas efectoras o modificaciones estructurales como fosforilación, metilación, acetilación, óxido-reducción, etc., que estimulan la activación o inhibición de tal actividad enzimática.^{2,3}

CONTROL DE LA CONCENTRACIÓN ENZIMÁTICA: SISTEMA UBIQUITINA-PROTEOSOMA

Como se dijo, el control enzimático puede realizarse mediante la degradación proteica para así atenuar señales específicas. Para esta tarea es de gran importancia el sistema ubiquitina-proteosoma, principal fuente de proteólisis en eucariontes, el cual funciona marcando a las proteínas con residuos de ubiquitina (Ub) para su reconocimiento y degradación controlada.¹ En este sistema un residuo de Ub se une a la enzima E1 mediante el uso de ATP, para que posteriormente este residuo pase de E1 a la enzima E2.⁴ La enzima E3, específica para cierto grupo de proteínas, se une a su sustrato proteico a eliminar, transfiriendo la Ub desde E2 al sustrato.⁵ Este proceso se repite en al

menos cuatro ocasiones, generando una cadena de poli-ubiquitina que será reconocida por el proteosoma 26S. Tal proteosoma se compone por una subunidad 19S que elimina los residuos Ub del sustrato y pasa este último hacia la subunidad 20S que se encarga de la proteólisis propiamente dicha (**Figura 1**).⁶ Los problemas en este sistema ubiquitina-proteosoma se han visto en enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer, donde los problemas en la subunidad 19S que impiden a ésta pasar la proteína sustrato a la subunidad 20S generan que no se degraden proteínas neuronales como *tau* y β -amilasa, inhibiendo así el proteosoma y directamente induciendo la muerte neuronal.⁷ **Figura 1**

CONTROL DE LA ACTIVIDAD ENZIMÁTICA: LAS PROTEÍNA CINASAS

Entre los mecanismos de regulación de proteínas, la fosforilación reversible es uno de los principales. Esta actividad es llevada a cabo por grupos

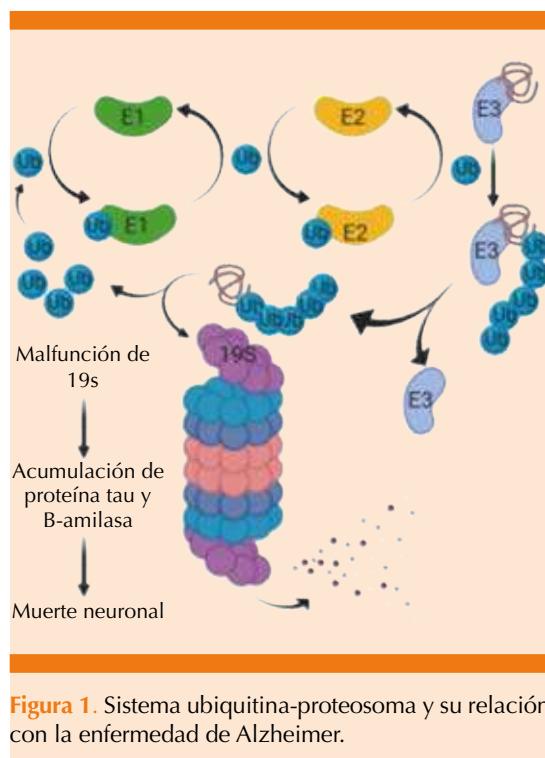


Figura 1. Sistema ubiquitina-proteosoma y su relación con la enfermedad de Alzheimer.

de proteína cinasa (PK) que fosforilan a otras proteínas, activando o desactivando su actividad. Debido a la estabilidad de los ésteres de fosfato creados por las PK, es necesaria la acción de distintas fosfatases para eliminar estas modificaciones postraduccionales en las proteínas sustrato de las PK. Según lo anterior, tales modificaciones funcionan como un *switch* de encendido/apagado para algunas vías de señalización.⁸ La mayor clase de fosfatases en eucariotes es la proteína fosfatasa I (PPI), encargada, entre otras cosas, del metabolismo del glucógeno.⁹ Otra fosfatasa de importancia es la calcineurina, la cual tiene un papel importante en la activación de linfocitos, lo que explica la función inmunosupresora que genera, por ejemplo, la ciclosporina, medicamento que al formar un complejo con la proteína ciclofilina inhibe a la calcineurina.¹

Estas PK están reguladas a su vez por diversos ligandos, como nucleótidos cíclicos (cAMP, cGMP), diacilglicerol, calcio/calmodulina, así como ligando extracelulares (en el caso de receptores transmembranales con actividad PK), e incluso otras proteína-cinasas.²

Las PK suelen ser familias con varios tipos de cinasas, por lo que las muchas funciones de una familia de cinasas (por ejemplo la familia de las CaMK) no siempre son realizadas por el mismo tipo o subtipo de cinasa.¹⁰ Por ejemplo la CaMK tipo 1 tiene acciones en la progresión del ciclo celular, en cambio, la CaMK tipo 2 alfa está más relacionada con regulaciones sinápticas en neuronas.¹¹ Teniendo en cuenta lo anterior y con la intención de no saturar el texto con información poco relevante para el objetivo del mismo, se hablará de forma general sobre las familias de cinasa, sin adentrar tanto en los tipos específicos.

Proteína cinasa A

La proteína cinasa A (PKA) es una Ser/Thr PK cuya principal molécula reguladora es el cAMP,



por lo que la enzima adenilato ciclase juega un papel esencial en su activación, gracias a su capacidad para sintetizar cAMP.¹² La PKA puede ser activada por la acción de receptores acoplados a proteína G, como los receptores de aminas, de prostaglandina E2, receptor de glucagón, así como los receptores de hormonas FSH y LH, por mencionar algunos ejemplos.¹²⁻¹⁸ Esta cinasa tiene entre sus funciones la generación de glucosa a través de la activación de la glucógeno fosforilasa y la fructosa 2,6-bifosfataza; estimula la lipólisis por activación de la lipasa y apoya en la vasodilatación por fosforilación de cabezas ligeras de miosina y estimulación de óxido nítrico sintetasa. Además, ayuda en procesos como la adhesión celular y regulación de sinapsis neuronal por modificación de proteínas citoesqueléticas como las de unión a actina.¹² Entre otras cosas se relaciona también con procesos como angiogénesis, hipertrrofia de cardiomocitos y diferenciación celular por regulación de proteínas como CREB.^{19,20} **Figura 2**

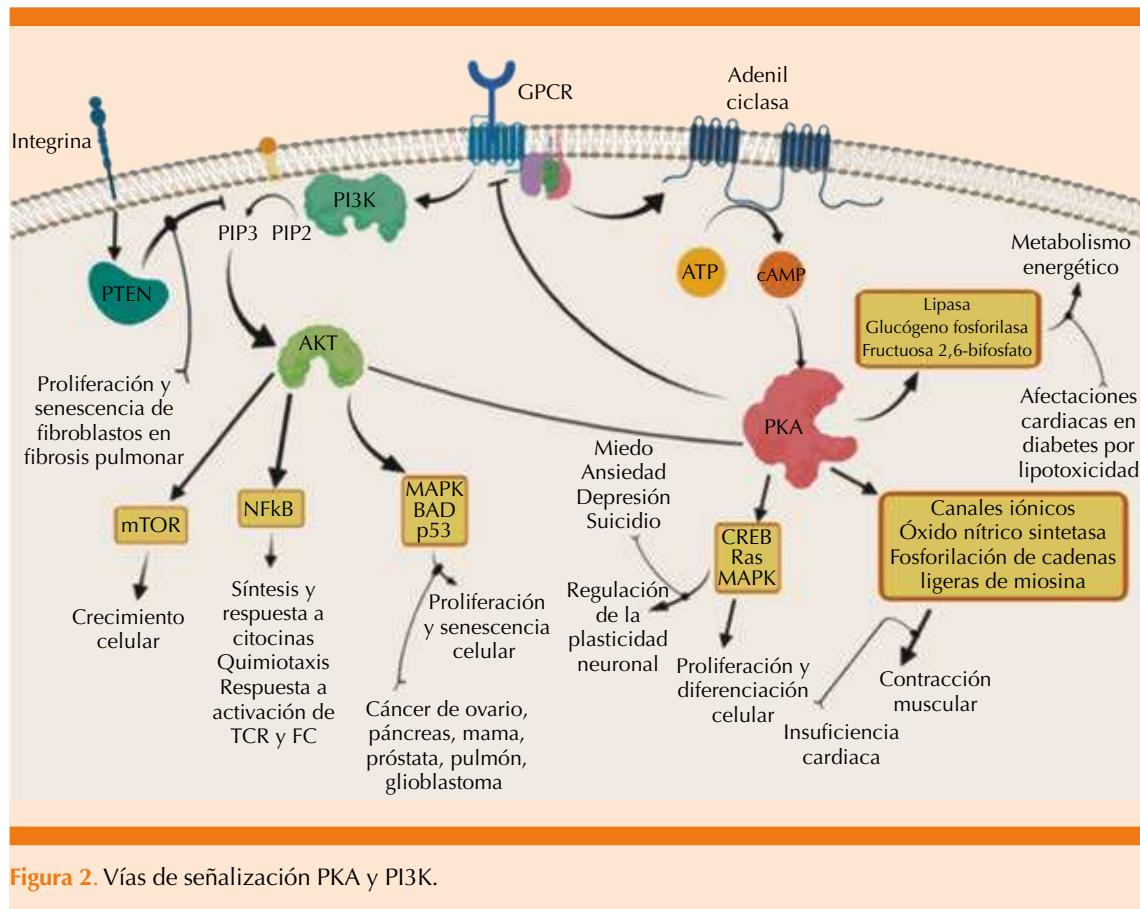
La importancia de la PKA en modificaciones citoesqueléticas, regulación de moléculas bioenergéticas y desarrollo celular la han convertido en una molécula de gran interés para el entendimiento de enfermedades, como la ansiedad, cáncer e, incluso, afectaciones cardíacas derivadas de la diabetes.²¹ En el caso de la ansiedad y trastornos relacionados, se ha visto que podrían existir alteraciones en vías PKA-CREB que regulan la generación de recuerdos asociados con el miedo, observándose hiperfuncionalidad de la vía en casos de ansiedad, depresión e, incluso, suicidio.²² Asimismo, se han encontrado evidencias de hipofunción de la PKA en cardiomocitos de ratones con diabetes, lo que genera afectaciones en el ionotropismo y lusitropismo de estas células, presuntamente a causa de la lipotoxicidad que se da en la enfermedad.²³ Además, se ha visto aumento en la fosforilación de PKA en pacientes con insuficiencia cardiaca, la que persiste a pesar del

β -bloqueo, hallazgo que destaca la regulación que genera PKA en cabezas ligeras de miosina y en la troponina I.²¹ **Figura 2**

Proteína cinasa C

La proteína cinasa C es una Ser/Thr PK con regulación a cargo de Ca⁺⁺/diacilglicerol/ésteres de forbol/unión a proteínas.²⁴ Regularmente la vía puede activarse por la acción de receptores como el $\alpha 1$ -adrenérgico, M1 de acetilcolina, H1-histamínico, receptor de hormona paratiroidea, receptor de IL-1 β e IL-8, EGFR y otros factores de crecimiento, además de ciertos receptores de leucocitos; muchas de estas activaciones son mediadas por fosfolipasa C, una enzima productora de diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3), este último se caracteriza por liberar calcio del retículo endoplásmico.²⁵⁻²⁹ Entre sus funciones biológicas está la inducción de apoptosis ante rupturas de ADN o estrés oxidativo, por estimulación de proteínas tipo BAX, BCL1, MAPK8/9/11/14, e inhibición de AKT1; además, puede estimular la senescencia y proliferación celular por interacción con NF κ B, AKT1, MAPK1/3.³⁰ Por otra parte, controla la estructura del citoesqueleto por fosforilación de proteínas como MARCKS y GAP43; regula canales iónicos, receptores de glutamato y GABA, así como transportadores como los de dopamina, a nivel neuronal.³¹ Se sabe que controla positivamente a la enzima NADPH oxidasa y con ello la producción de especies reactivas de oxígeno. Tiene, además, importante actividad reguladora en el sistema inmunitario, controlando en células T señalamientos asociados con TCR y CD28, siendo clave en la activación de NF κ B, AP-1 y NFAT, así como genes de INF- γ y TNF- α , además de regular la proliferación de células T y B y activación de otros leucocitos;³²⁻³⁵ finalmente, tiene un control negativo sobre la señalización del receptor de insulina.³⁶

Una de las principales enfermedades en las que se ha visto envuelta la PKC es la diabetes,



siendo parte fundamental de una de las vías de glucotoxicidad, donde el exceso de glucosa genera elevada cantidad de fructosa1-6-bifosfato, que finalmente dará origen a DAG con hiperactivación de PKC. Lo anterior resulta en concentraciones elevadas de especies reactivas de oxígeno (ROS), NFkB, endotelina-1, factor de crecimiento endotelial, TGF- β y baja cantidad de óxido nítrico (NO). Esto conlleva al aumento en el tono vascular de pacientes diabéticos.^{36,37,38} Además de lo anterior, la PKC se ha asociado con problemas neurológicos, como enfermedad de Alzheimer e incluso bipolaridad, debido a su capacidad de regular la estructura del citoesqueleto y receptores de neurotransmisores.^{38,100} Debido a su capacidad de regulación del ciclo

celular se relaciona ampliamente con distintos tipos de cáncer.³⁹

CaMK

Otra PK regulada por calcio es la cinasa dependiente de Ca^{2+} /calmodulina (CaMK), en la que distintas señales que incrementan concentraciones citoplasmáticas de calcio permiten que éste forme un complejo con la calmodulina (CaM) y finalmente éste active a la CaMK.^{40,41} Las señales que pueden activar CaMK son, por ejemplo, las estimuladas por receptores tipo Toll 4 en leucocitos, receptor CD3 de linfocitos, receptor de endotelina 1, receptor de angiotensina II, así como diversos impulsos eléctricos en neuronas



o cardiomiositos.^{11,42-46} Las funciones destacables de esta Ser/Thr cinasa son la modificación citoesquelética, la regulación de receptores neuronales de glutamato, por lo que se le asocia con la plasticidad neuronal;⁴⁷ regulación del transporte de calcio (a nivel sarcolema y canales iónicos), sodio y potasio, lo que le da un papel central en la actividad cardiaca;^{41,43} producción de INF- γ , TNF- α , anticuerpos en linfocitos, así como la activación de los mismos;^{44,48} además del control en la síntesis de ácidos grasos, colesterol, glucosa y glucógeno, por su actividad reguladora sobre enzimas como acetilCoA carboxilasa, HMG-CoA reductasa, glucógeno-6-fosfatasa y glucógeno sintetasa; control sobre la óxido nítrico sintetasa, por lo que se le relaciona con disminución de la presión arterial; además, regula distintas proteínas como CREB (estimulante de transcripción, importante en apoptosis y proliferación celular) y con algunos factores de transcripción, como Jun o c-Fos, además de MAPK, teniendo, por tanto, un papel interesante en el crecimiento, diferenciación, proliferación y apoptosis celular.^{46,49,50,51}

Con base en lo anterior, varios trabajos han establecido que CaMK media la producción de glucosa hepática en la obesidad, aunque de forma contrastante, también se ha visto que durante el ejercicio al activarse CaMK se promueve la activación de la carnitina palmitoiltransferasa e inhibición de la acetilCoA carboxilasa, con lo que se logra el aprovechamiento de ácidos grasos.^{50,51} Como se mencionó, la CaMK tiene un papel importante en el corazón, por lo que se han observado desregulaciones de esta cinasa en arritmias, como fibrilación auricular y enfermedad del nodo, así como en insuficiencia cardiaca, relacionado con altas concentraciones citosólicas de calcio y sodio.^{52,53} De manera similar, en el infarto de miocardio la falta de oxígeno da origen a glucólisis anaerobia, que baja el pH de los cardiomiositos, generando que vía transportador H+/Na+ incremente el sodio

celular que, a su vez, hará aumentar el calcio intracelular por el transportador Na+/Ca+, lo que finalmente activará CaMK, que desregulará canales iónicos y permitirá la aparición de arritmias letales, como taquicardia y fibrilación ventricular.⁴¹

PI3K

Una PK con un papel integrador entre muchas vías de señalización es la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K). Ésta es una PK anclada a membrana, activada principalmente por receptores asociados con proteínas G, como el receptor A3 de adenosina, de IL-8, trombina, prostaglandina E2, TSH, FSH, LH y receptores con actividad tyrosina cinasa, como los receptores de IGF-1, EGF, HGF, PDGF, NGF.^{1,2,54,55,56} La gran diversidad de señales y funciones que realiza PI3K son posibles gracias a la activación corriente abajo de la cinasa Akt, una enzima con múltiples proteínas efectoras.⁵⁷ Esta activación la lleva a cabo PI3K a través de la producción de fosfatidilinositol trifosfato (PIP3) a partir de fosfatidilinositol bifosfato (PIP2), que es un ligando de Akt. De esta manera la señal PI3K/Akt interviene en la respuesta inmunitaria dentro de la quimiotaxis, señalización mediada por citocinas (y síntesis de las mismas), señalizaciones por receptores Fc (fagocitosis) y TCR (activación, diferenciación y senescencia de células T), así como degradación de mastocitos,^{54,58,59,60} lo anterior por su interacción con proteínas del tipo NFκB y MAPK.⁶¹ Asimismo, interviene dentro de la señalización del receptor de insulina y regula negativamente la contractilidad de cardiomiositos por interacción con PKA e internalización de receptores β-adrenérgicos.⁶² Además, regula la proliferación, crecimiento y senescencia celular por interacciones con vías Ras/MAPK, mTOR, PKC, NFκB y moléculas como Bcl-2.^{55,61} La activación que se genera en mTOR, una cinasa que regula la síntesis proteica según la disponibilidad de nutrientes, se ha relacionado con procesos de fibrosis y angiogénesis.^{57,63} **Figura 2**

Debido a este papel de la vía PI3K/Akt en el crecimiento, proliferación y senescencia celular, se le ha encontrado desregulada en distintos tipos de cáncer, como el de ovario, páncreas, mama, próstata, pulmón, así como en el carcinoma hepatocelular, melanoma y glioblastoma, entre otros, convirtiendo a esta vía en un gran objetivo de terapias antitumorales.^{61,64} Además, en ciertas enfermedades fibroproliferativas se han observado alteraciones en la vía PI3K, por ejemplo, en la fibrosis pulmonar, en la que se observa baja actividad de PTEN, una molécula que desactiva PI3K por desfosforilación, alteración que genera hiperactividad de la vía PI3K/Akt/mTOR, resultando en proliferación y senescencia de fibroblastos.⁶³ Por otra parte, ante su decisiva regulación de la respuesta inflamatoria, se le ha visto a PI3K como clave en enfermedades autoinmunitarias, como la artritis reumatoide, en la que los fibroblastos similares a sinoviocitos (FLS) dentro de la capa sinovial íntima se han observado con hiperactividad de la vía PI3K, que podría generar proliferación y migración de estas células y leucocitos, además de potencializar la respuesta a citocinas.^{65,99,104} **Figura 2**

Tirosina cinasas

Si bien en la mayor parte de las cinasas se ha hablado de crecimiento y diferenciación celular, las cinasas que más se asocian con esta función son las tirosina cinasas (TK). Estas enzimas pueden ser componentes de los receptores transmembranales, estar asociados con éstos (sin ser parte de ellos) o, bien, ser proteínas citosólicas (como Abl o Src).⁶⁶ Entre los ligandos de receptores tirosina cinasa (RTK) tenemos múltiples factores de crecimiento, como EGF, PDGF, IGF-1, FGF; entre los ligandos para receptores asociados con tirosina cinasa (RATK) tenemos interleucinas 1, 2, 8, 9, 12, 15, la eritropoyetina, hormona de crecimiento, interferón- $\alpha/\beta/\gamma$, TNF- α , etc.¹ Estas funciones resultan de la interacción con otras vías de las que ya hemos hablado, como

PI3K/Akt/mTOR, fosfolipasa C γ (y con ello PKC y CaMK), Ras/MAPK, STAT, JNK, principalmente.⁶⁷ Como es de esperarse, esta familia de cinasas está en estrecha relación con una muy larga lista de tipos de cáncer. Entre los mecanismos relacionados con el cáncer destacan la mutación de RTKs con ganancia de función, sobreproducción de TKs (a nivel traduccional y transcripcional), rearreglos cromosomales que derivan en nuevas oncoproteínas TK, como la proteína BCR-Abl, duplicación de dominios, etc.⁶⁸ Por otra parte, los RTK juegan un papel importante en vascularización de tumores, donde se ha visto que la falta de oxígeno por hipoperfusión desencadena la producción de lactato, con la posterior activación del factor hipoxia-inducible 1 α (HIF-1 α) en células endoteliales, que incrementará la transcripción de VEGFA y con ello la angiogénesis. Lo anterior es un factor de gran importancia en la oncología, debido a que el nivel de vasculatura proporciona marcadores pronósticos, especialmente del riesgo de metástasis.⁶⁹

Superfamilia Ras

Una de las superfamilias con mayor importancia dentro de la señalización intracelular es Ras, un conjunto de GTPasas monoméricas pequeñas, que a su vez se conforma por cinco subfamilias: Ras, Rho, Rab, Ran y Arf.⁷⁰ La subfamilia Ras es una de las más estudiadas debido a que es parte de las vías Ras/Raf/MAPK/ERK, Ras/MEKK/JNK y Ras/PI3K/Akt, que derivan en la proliferación, crecimiento y diferenciación celular, gracias a que responde a RTKs, señales que aumentan el Ca++ o DAG, así como señales provenientes de receptores acoplados a proteínas G.^{71,72} Por su parte, a la subfamilia Rho se le relaciona con la regulación de la estructura citoesquelética, interviniendo en la movilidad celular, quimiotaxis, así como adhesión y morfología celular.⁷³ La subfamilia Rab tiene un papel de gran importancia en el proceso de movilización de vesículas dentro de la célula, así como endocitosis, exocitosis y



autofagia, un papel similar al que realiza Arf; sin embargo, esta última regulando el transporte de las vesículas que viajan entre el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi.^{74,75} Por último, Ran regula procesos de transporte proteico núcleo-citoplasma.⁷⁵

Como es de esperarse, la subfamilia Ras está estrechamente relacionada con problemas oncológicos, se estima que cerca del 30% de todos los tumores sólidos tienen una mutación en Ras, incrementándose a más del 90% en enfermedades como el cáncer de páncreas.^{1,76} Por otra parte, se sabe que en la neurofibromatosis tipo 1 el gen mutado (NF1) codifica para una proteína inhibidora de Ras, que ante su defectuosa actividad permite la hiperactivación de Ras, resultando en los conocidos neurofibromas de la enfermedad.⁷²

En cuanto a la destacada función de Rho dentro de la organización del citoesqueleto, se le ha relacionado con el síndrome nefrótico, donde se ha observado que altas concentraciones de esta molécula en los podocitos generan mala conformación de los pedícelos en estas células, dañándose así la función de filtración del glomérulo.⁷⁷ También es de destacar la relación que se ha encontrado con disfunciones de Ran y algunas enfermedades neurodegenerativas, como Alzheimer y Parkinson, principalmente por malos procesos de autofagia.⁷⁸

MAPK

A lo largo de este trabajo mucho se ha hablado sobre la vía MAPK, relacionándola siempre con el proceso de proliferación, migración y diferenciación celular, así como apoptosis; sin embargo, ahora se hablará de su funcionamiento, para poder así correlacionarlo con el resto de las vías. Esta vía se caracteriza por un funcionamiento modular, en el que, a partir de un grupo de elementos conformantes de la vía, se hacen

combinaciones de éstos para formar módulos, que pueden mostrar ciertas similitudes entre sí; sin embargo, las diferencias en los elementos conformantes permiten que cada tipo de módulo active distintas señales río abajo.⁷⁹ Entre los módulos identificados en mamíferos ERK, JNK y p38 son los más destacados. El nombre de cada módulo se deriva de la molécula activada al final de la vía, siendo ésta precedida por alguna molécula del tipo MAPK, a su vez esta activada por una MAP2K, y esta última por una MAP3K, e incluso iniciándose la vía por una MAP4K (**Figura 3**).¹ A continuación se describirán estos tres módulos, tomando en cuenta que algunos componentes de los mismos pueden variar.

El módulo ERK está principalmente estimulado por señales provenientes de RTKs y otras vías relacionadas con estimulantes del crecimiento y diferenciación que, en general, terminan en la activación de Ras o de su principal molécula efectora, Raf, que activará MKK1/2 y finalmente alguna de ésta a ERK1/2.⁸⁰ Además de estas moléculas, en cada módulo existen algunas proteínas que sirven como base para formar el módulo, como MP1, KSR, β-arrestina, etc.⁷⁹ **Figura 3**

Para el módulo JNK, regularmente es activado por diversas formas de estrés celular, que de forma clásica suelen activar a Rac/CDC42 (de la familia de Rho), luego éstas a PAK, enseguida MEKK1 y finalmente a JNK. Moléculas como JIP1/2,3/4 y POSH sirven como base para la formación del módulo JNK.² De forma similar, el módulo p38 suele activarse por estrés celular mediante la cascada de señalización MEKK4 y MKK6/3, teniendo efectos muy similares a los de JNK.^{2,81,82} Para formar el módulo p38 sirven de base moléculas como OSM, JIP2 y JLP.² **Figura 3**

Una vez activado ya sea ERK, JNK, o p38, éstos pueden inducir distintas señales río abajo que derivan en la activación y estabilidad de ciertos factores de transcripción, regulación del sistema

de ubiquitinación que a su vez permite controlar el proceso de degradación de algunos factores de transcripción u otras proteínas, estimula directa o indirectamente modificaciones epigenéticas, como la acetilación o fosforilación de histonas, entre otros. En el caso del módulo ERK su actividad se da gracias a la interacción con moléculas efectoras como Elk1, que a su vez puede interactuar con AP-1(c-fos, c-jun), ciclina-D, RNA polimerasa, fosfolipasa A, MAPKAP-K1 (que activará proteínas como CREB o NFkB), que generaría actividades de proliferación, diferenciación y crecimiento celular. Para el caso de módulos como JNK y p38, sus acciones se derivan de la interacción con moléculas implicadas en la apoptosis, como Bax, Bcl2, Bad; con inflamación, como STAT 1/3; además de otras reguladoras del ciclo celular, como c-jun y p53.^{81,83,84,103} **Figura 3**

Parece obvio pensar que la vía MAPK está relacionada con distintos tipos de cáncer, debido a su capacidad de estimular la proliferación celular, viéndose afectaciones diversas principalmente a lo largo de la vía MAPK/ERK.⁸⁵ Sin embargo, la vía MAPK también se asocia con múltiples enfermedades inflamatorias, como la artritis reumatoide, asma y posiblemente diabetes y aterosclerosis, además de enfermedades degenerativas, como la distrofia muscular, Parkinson, Alzheimer y esclerosis lateral amiotrófica (ELA).^{79,83,86} En el caso de la esclerosis lateral amiotrófica, se ha visto que la neurodegeneración de las neuronas motoras, característica de la enfermedad, se relaciona con la activación de la vía MAPK/p38.⁸⁵ En esta enfermedad se han identificado ciertas proteínas alteradas que generan neurotoxicidad, como son SOD1 (superóxido dismutasa) y FUS (*fused in sarcoma*), ambas identificadas en casos de esclerosis lateral amiotrófica familiar.^{87,88} Tales proteínas son capaces de activar a la vía MAPK/p38, que deriva en la inhibición del transporte axonal rápido anterógrado, re-

trógrado o ambos, así como en la expresión de óxido nítrico sintetasa, donde la producción de NO deriva en la transcripción del ligando Fas (FasL), componente vital de la vía extrínseca de la apoptosis.⁸⁹

OTRAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN INTRACELULAR

Reguladores del ciclo celular

El ciclo celular es un proceso cuidadosamente regulado por decenas de proteínas, de las que podemos destacar: 1) ciclinas, 2) cinasas dependientes de ciclinas (CDKs), 3) inhibidores de CDK (CKI), 4) sistema de ubiquitinación.²

Según diversos estímulos internos o externos (por ejemplo de vías MAPK) puede generarse un aumento o descenso de ciclinas, que regularán a su vez la actividad de las CDKs.⁸³ Por ejemplo, en la progresión de G1/S suele haber aumento de ciclina-D que activa CDK4/6, así como de ciclina-A/E que activa CDK2, que, al interactuar con proteínas arrestadoras del ciclo celular como pRb, E2F1, p27 (inhibiéndola), permiten la progresión del ciclo. En el caso de la progresión de G2/ M, son importantes, por ejemplo, ciclinas como la tipo B, cuya CDK (CDC2) permite detener el proceso de transcripción genética para dar paso a la migración cromosómica.⁸⁴ **Figura 3**

Una de las proteínas más estudiadas como parte de la restricción del ciclo celular es p53, que aumenta en concentración ante daños en el ADN, generando acciones como la activación de CKI del tipo de p27, que inhibirían a las CDKs, impidiendo la progresión del ciclo celular (**Figura 3**). Otras de sus acciones son la estimulación de la reparación del ADN, apoptosis, además del control de algunas vías relacionadas con la regulación del metabolismo energético y la respuesta celular a estrés oxidativo.⁹⁰

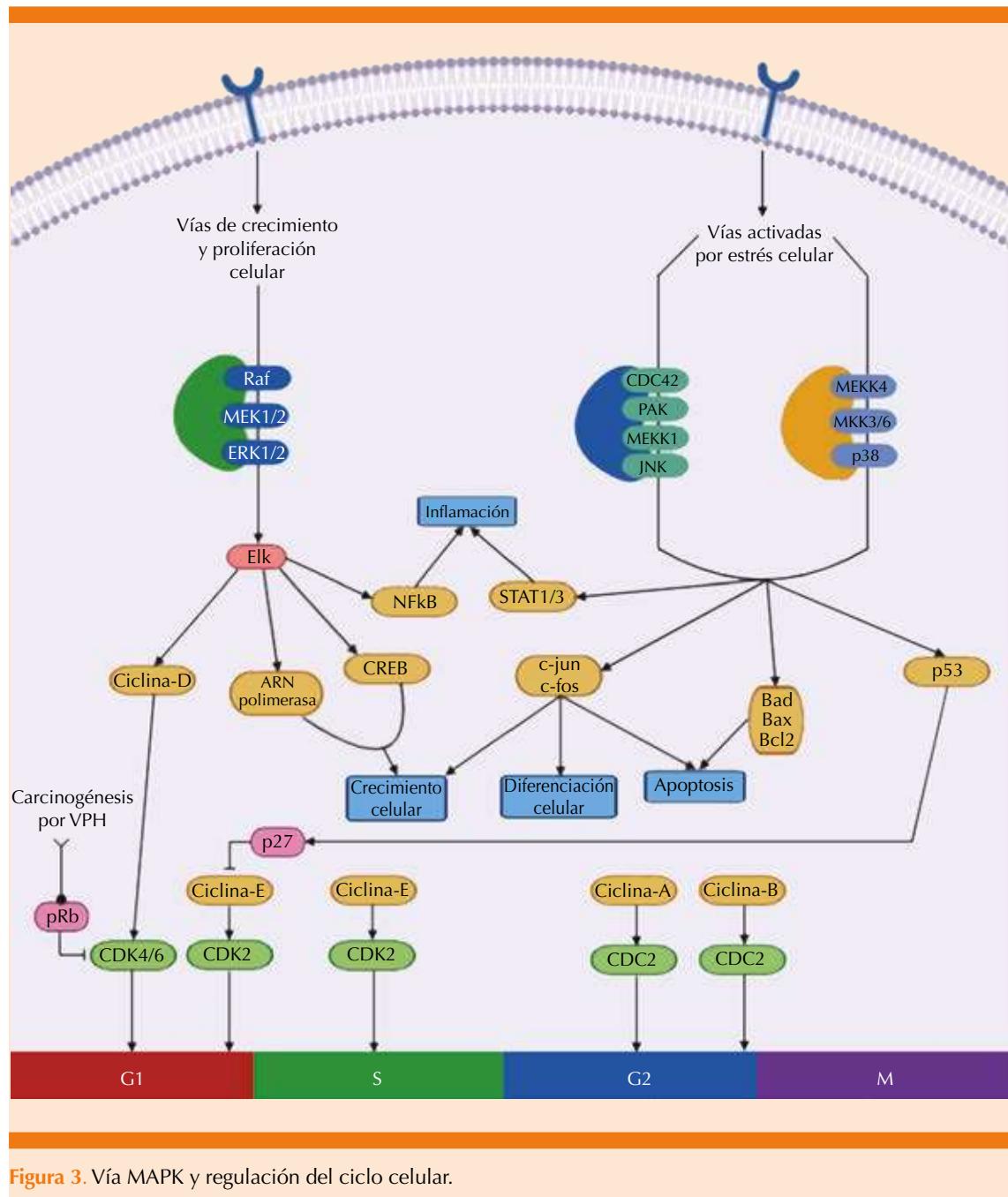


Figura 3. Vía MAPK y regulación del ciclo celular.

Un ejemplo que destaca la importancia de las proteínas reguladoras del ciclo celular como pRb y p53 es posible observarlo en el proceso fisiopatológico de infección por virus de VPH 16, comúnmente aislado en cáncer de células escamosas en cabeza y cuello, donde al unirse la proteína viral E6 a p53 sirve como señal para la ubiquitinación y consecuente degradación

del complejo E6-p53.^{91,92} Además, la proteína viral E7 puede unirse a pRb, inactivando a esta última (**Figura 3**).⁹³ Estos procesos causados por proteínas virales derivan en la proliferación incrementada de células, dando paso a la carcinogénesis en el área. p53 no solo se ha visto relacionado con el cáncer de células escamosas, sino que se cree que su gen es el más frecuentemente mutado en el cáncer humano, llegando a cifras mayores del 50%.^{90,94,95}

Integrinas y ciclo celular

Dentro de la medicina, las integrinas son conocidas por su relevante papel en la migración y adhesión de leucocitos; sin embargo, estas proteínas membranales tienen, además, un papel importante en la regulación del comportamiento, proliferación y apoptosis celular.⁷⁷ Esto es posible gracias a sus diversas interacciones con estructuras dentro y fuera de la célula y, sobre todo, a su actividad bidireccional, en la que ligandos extracelulares pueden activar vías de señalización celulares, pero también señales intracelulares pueden cambiar, por ejemplo, la afinidad de una integrina hacia ligandos extracelulares o, incluso, traccionar una proteína de la matriz extracelular.⁹⁶ Como ejemplo de las estructuras extracelulares encontramos componentes de la matriz extracelular, como colágeno, fibrinectina, proteínas solubles, además de proteínas de superficie de células vecinas.² En la parte citosólica, las integrinas interactúan con proteínas del citoesqueleto (actina, filamina, talina, tensina), así como diversas vías de señalización a través de FAK (cinasas de adhesión focal), como PI3K/Akt, tirosin cinasas como Src y Syk, Ras/MAPK, STAT, NFκB e, incluso, Bcl-2; así como con otras vías dependientes de calcio.⁷⁷

Unos párrafos arriba se mencionó que en la fibrosis pulmonar existe hiperactivación de la vía PI3K/Akt/mTOR que deriva en la proliferación y

senescencia de fibroblastos, lo que se genera por una baja actividad de PTEN (fosfatasa de PIP3, ligando de Akt).⁶³ Se sabe que la baja actividad de PTEN se debe a una mala señalización proveniente de la integrina α4β1. Además, en esta misma enfermedad se ha visto sobreexpresión de integrina αvβ6 que parece poder activar al TGFβ latente en el medio extracelular, cuya forma madura puede activar a su receptor de membrana y realizar funciones relacionadas con la fibrosis.^{96,97} **Figura 3**

Asimismo, debido a su interacción con diversos elementos externos e internos de la célula, las integrinas suelen regular el comportamiento o respuesta al microambiente de diversas células, entre ellas células troncales y cancerígenas.¹⁰¹ Se ha visto, por ejemplo, que la integrina β1 controla el equilibrio entre la renovación y diferenciación de células troncales en diversos tejidos, como el intestinal o cutáneo. En el caso de las células cancerígenas, es bien conocido que ciertas integrinas juegan un papel muy importante en la progresión, invasión, metástasis, fenotipo celular y resistencia a fármacos.⁹⁸ Ejemplo de esto se observa en modelos de cáncer de mama y páncreas, donde la sobreexpresión de integrina β3 en células cancerígenas suele asociarse con metástasis, a través de la activación de TNF-β que induce transición epitelio-mesenquimal en estas células.⁷⁷ Es de recalcar que estos efectos mediados por integrinas suelen acompañarse de ciertas características específicas en el microambiente celular, como una matriz extracelular rica en ciertos ligandos proinvasivos, proliférativos, etc.¹⁰² En relación con esto último se ha visto que los exosomas (pequeñas vesículas extracelulares) de células cancerígenas con integrinas como α6β1 y α6β4, pueden dirigirse a un sitio específico de metástasis y crear microambientes propicios para que las células cancerígenas metastásicas puedan establecerse y proliferar en este nuevo sitio.¹⁰²



CONCLUSIONES

En este trabajo se intentó dar una visión general de algunas de las principales vías de señalización en el ser humano, según su relevancia dentro de la medicina.

Una de las principales limitantes de este trabajo fue el espacio disponible para hablar sobre cada una de las vías de señalización, ya que, aunque en cada apartado se intenta mencionar algunas de las proteínas conformantes de las vías, la realidad es que no fue posible describirlas explícitamente, limitándonos a mencionar solo algunas proteínas que podrían ser clave para la integración del conocimiento y, sobre todo, para despertar la curiosidad en el lector.

A pesar de lo anterior, este texto muestra la gran importancia de las vías de señalización intracelular dentro del entendimiento actual y futuro de numerosas enfermedades y sus tratamientos, lo que busca estimular al médico para adentrarse en este campo de conocimiento, con el fin de seguir el paso a los avances de la medicina y farmacología.

REFERENCIAS

1. Krauss G. Biochemistry of signal transduction and regulation. 3^a ed. Germany: Wiley-VCH Verlag, 2003.
2. Sitaramayya A. Signal transduction: Pathways, mechanisms and diseases. 1^a ed. Heidelberg: Springer, 2010. DOI: 10.1007/978-3-642-02112-1.
3. Moosavi A, Ardekani AM. Role of epigenetics in biology and human diseases. Iran Biomed J 2016; 20 (5): 246-258. doi: 10.22045/ibj.2016.01.
4. Johnson DE. The ubiquitin-proteasome system: opportunities for therapeutic intervention in solid tumors. Endocr Relat Cancer 2015; 22 (1): T1-T17. doi: 10.1530/ERC-14-0005.
5. Massaly N, Frances B, Mouleodous L. Roles of the ubiquitin proteasome system in the effects of drugs of abuse. Front Mol Neurosci 2015; 7: DOI: 10.3389/fnmol.2014.00099.
6. Chowdhury M, Enenkel C. Intracellular dynamics of the ubiquitin-proteasome-system. F1000Res 2015; 4: 367. doi: 10.12688/f1000research.6835.2.
7. Gadhave K, Bolshette N, Ahire A, Pardeshi R, Thakur K, Trandafir C, et al. The ubiquitin proteasomal system: a potential target for the management of Alzheimer's disease. J Cell Mol Med 2016; 20 (7): 1392-1407. doi: 10.1111/jcmm.12817.
8. Martin J, Anamika K, Srinivasan N. Classification of protein kinases on the basis of both kinase and non-kinase regions. PLoS One (2010); 5 (9): e12460. doi: 10.1371/journal.pone.0012460.
9. Cheng HC, Qi RZ, Paudel H, Zhu HJ. Regulation and function of protein kinases and phosphatases. Enzyme Res 2011; 794089. doi: 10.4061/2011/794089.
10. Martin J, Anamika K, Srinivasan N. Classification of protein kinases on the basis of both kinase and non-kinase regions. PLoS One 2010; 5 (9): e12460. doi: 10.1371/journal.pone.0012460.
11. Yanauchi T. Neuronal Ca²⁺/calmodulin-dependent Protein Kinase II - Discovery, progress in a quarter of century, and perspective: Implication for learning and memory. Biol Pharm Bull 2005; 28 (8): 1342-1354. doi: 10.1248/bpb.28.1342.
12. Modi V, Dunbrack RL. Defining a new nomenclature for the structures of active and inactive kinases. PNAS 2019; 116 (14): 6818-6827. doi: 10.1073/pnas.1814279116.
13. Hunzicker M, Maizels ET. FSH signaling pathways in immature granulosa cells that regulate target gene expression: Branching out from protein kinase A. Cell Signal 2006; 18 (9): 1351-1359. doi: 10.1016/j.cellsig.2006.02.011.
14. Costa R, Reis RI, Aguiar JF, Varanda WA. Luteinizing hormone (LH) acts through PKA and PKC to modulate t-type calcium currents and intracellular calcium transients in mice Leydig cell. Cell Calcium 2011; 49 (3): 191-199. doi: 10.1016/j.ceca.2011.02.003.
15. Kim TJ, Sun J, Lu S, Zhang J, Wang Y. The regulation of B-adrenergic receptor-mediated PKA activation by substrate stiffness via microtubule dynamics in human MSCs. Biomaterials 2014; 35 (29): 8348-8356. doi: 10.1016/j.biomaterials.2014.06.018.
16. Nomura S, Bouhadana M, Morel C, Faure P, Cauli B, Lambolez B, et al. Noradrenalin and dopamine receptors both control cAMP-PKA signaling throughout the cerebral cortex. Front Cell Neurosci 2014; 8. doi: 10.3389/fncel.2014.00247.
17. Sach D, Villarreal CF, Cunha FQ, Parada CA, Ferreira SH. The role of PKA and PKC pathways in prostaglandin E2-mediated hypernociception 2009; 156 (5): 826-834. doi: 10.1111/j.1476-5381.2008.00093.x.
18. Cadagan D. Mechanisms of Luteinizing Hormone regulation in female steroidogenesis. Austin Gynecology Case Reports 2017; 2(1): 1008.
19. Yan K, Gao LN, Cui YL, Zhang Y, Zhou X. The cyclic AMP signaling pathway: Exploring targets for successful drug discovery (Review). Mol Med Rep 2016; 13 (5): 3715-3723. doi: 10.3892/mmr.2016.5005.
20. Leroy J, Vandecasteele G, Fishmeister R. Cyclic AMP signaling in cardiac myocytes. Curr Opin Physiol 2018; 1: 121-171. DOI: 10.1016/j.cophys.2017.11.004.

21. Han YS, Arroyo J, O gut O. Human heart failure is accompanied by altered protein kinase A subunit expression and post-translational state. *Arch Biochem Biophys* 2013; 538 (1): 25-33. doi: 10.1016/j.abb.2013.08.002.
22. Keil MF, Briassoulis G, Stratakis CA. The role of protein kinase A in anxiety behaviors. *Neuroendocrinology* 2016; 103: 625-639. doi: 10.1159/000444880.
23. Bockus LB, Humphries KM. cAMP-dependent Protein Kinase (PKA) signaling is impaired in the diabetic heart. *J Biol Chem* 2015; 290 (49): 29250-29258. doi: 10.1074/jbc.M115.681767.
24. Wu-Zhang AX, Newton AC. Protein kinase C pharmacology: redefining the toolbox. *Biochem J* 2013; 452: 195-209. doi: 10.1042/BJ20130220.
25. Yang D, Guo J, Divieti P, Bringhurst FR. Parathyroid hormone activates PKC-d and regulates osteoblastic differentiation via a PLC-independent pathway. *Bone* 2006; 38 (4): 485-496. doi: 10.1016/j.bone.2005.10.009.
26. Oliva JL, Griner EM, Kazanietz MG. PKC isozymes and diacylglycerol-regulated proteins as effectors of growth factor receptors. *Growth Factors* 2005; 23 (4): 245-252. doi: 10.1080/08977190500366043.
27. Monczor F, Fernandez N. Current knowledge and perspectives on histamine H1 and H2 receptor pharmacology: Functional selectivity, receptor crosstalk, and repositioning of classic histaminergic ligands. *Mol Pharmacol* 2016; 90: 640-648. doi: 10.1124/mol.116.105981.
28. Lei B, Schwinn DA, Morris DP. Stimulation of α 1a adrenergic receptors induces cellular proliferation or anti-proliferative hypertrophy dependent solely on agonist concentration. *PLoS One* 2013; 8 (8): e72430. doi: 10.1371/journal.pone.0072430.
29. Kim JY, Saffen D. Activation of M1 muscarinic acetylcholine receptors stimulates the formation of a multiprotein complex containing TRPC6 channels. *J Biol Chem* 2005; 280 (36): 32035-32047. doi: 10.1074/jbc.M500429200.
30. New DC, Wong YH. Molecular mechanisms mediating the G protein-coupled receptor regulation of cell cycle progression. *J Mol Signal* 2007; 2-2. doi: 10.1186/1750-2187-2-2.
31. Callender JA, Newton AC. Conventional protein kinase C in the brain: 40 years later. *Neuronal Signaling* 2017; 1: NS20160005. doi: 10.1042/NS20160005.
32. Nasser MW, Marjoram RJ, Brown SL, Richardson RM. Cross-desensitization among CXCR1, CXCR2, and CCR5: Role of Protein Kinase C- ϵ . *J Immunol* 2005; 174 (11): 6927-6933. doi: 10.4049/jimmunol.174.11.6927.
33. Loegering DJ, Lennartz MR. Protein Kinase C and Toll-Like Receptor signaling. *Enzyme Res* 2011; 537821. doi: 10.4061/2011/537821.
34. Xu X, Jin T. The novel function of the PLC/PKC/PKD signaling axis in G protein-coupled receptor-mediated chemotaxis of neutrophils. *J Immunol Res* 2015; 817604.2015; 817604. doi: 10.1155/2015/817604.
35. Isakov N, Altman A. Regulation of Immune system cell function by Protein Kinase C. *Front Immunol* 2013; 4: 384. doi: 10.3389/fimmu.2013.00384.
36. Tabit CE, Shenouda SM, Holbrook M, Fetterman JL, Kiani S, Frame AA, et al. Protein Kinase C- β contributes to impaired endothelial insulin signaling in human with Diabetes Mellitus. *Circulation* 2012; 127 (1): 86-95. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.127514.
37. Kizub IV, Klymenko Kl, Soloviev Al. Protein Kinase C in enhanced vascular tone in diabetes mellitus. *Int J Cardiol* 2014; 174 (2): 230-242. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.04.117.
38. Liang Y. Pathogenesis of chronic hyperglycemia: From reductive stress to oxidative stress. *J Diabetes Res* 2014; 137919. doi: 10.1155/2014/137919.
39. Cooke M, Magimaidas A, Casado V, Kazanietz MG. Protein kinase C in cancer: the top five unanswered questions. *Mol Carcinog* 2017; 56 (6): 1531-1542. doi: 10.1002/mc.22617.
40. Gomperts BD, Kramer IM, Tatham PER. *Signal Transduction*. 2º ed. United Kingdom: Elsevier, 2009.
41. Mustroph J, Neef S, Maier LS. CaMKII as a target for arrhythmia suppression. *Pharmacol Ther* 2016; 176: 22-31. doi: 10.1016/j.pharmthera.2016.10.006.
42. Liu X, Yao M, Wang C, Zheng Y, Cao X. CaMKII promotes TLR-triggered proinflammatory cytokine and type I interferon production by directly binding and activating TAK1 and IRF3 in macrophages. *Blood* 2008; 112 (13): 4961-4970. doi: 10.1182/blood-2008-03-144022.
43. Wei Z, Feng Q, Dong-Qin C, Wen-Yan X, Jing W, Wei-Zhong Z. Ca $^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase II δ orchestrates G-protein-coupled receptor and electric field stimulation-induced cardiomyocyte hypertrophy. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2010; 37: 795-802. doi: 10.1111/j.1440-1681.2010.05382.x.
44. Park IK, Soderling TR. Activation of Ca $^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase (CaM-kinase) IV by CaM-kinase kinase in Jurkat T lymphocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 30464-30469. doi: 10.1074/jbc.270.51.30464.
45. Steinkellner T, Yang JW, Montgomery TR, Chen WQ, Winkler MT, Sucic S, et al. Ca $^{2+}$ /calmodulin-dependent Protein Kinase II α (α CaMKII) controls the activity of dopamine transporter. *J Biol Chem* 2012; 287 (35): 29627-2963. doi: 10.1074/jbc.M112.367219.
46. Naz H, Asimul I, Faizan A, Imtaiyaz H. Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV: A multifunctional enzyme and potential therapeutic target. *Prog Biophys Mol Biol* 2016; 1-12. doi: 10.1016/j.pbiomolbio.2015.12.016.
47. Hell JW. CaMKII: Claiming center stage in postsynaptic function and organization. *Neuron* 2014; 81 (2): 249-265. doi: 10.1016/j.neuron.2013.12.024.
48. Gu R, Ding M, Shi D, Huang T, Guo M, Yu L, et al. Calcium/calmodulin-dependent Protein Kinase IV mediates INF- γ -induced immune behaviors in skeletal muscle cells. *Cell Physiol Biochem*. (2018); 46: 315-364. doi: 10.1159/000488435.



49. Racioppi L, Means AR. Calcium/calmodulin-dependent Protein Kinase Kinase 2: Roles in signaling and pathophysiology. *J Biol Chem* 2012; 287 (38): 31658-31665. doi: 10.1074/jbc.R112.356485.
50. Ozcan L, Wong CCL, Li G, Xu T, Pajvani U, Park SKR, Wronska A, et al. Calcium signaling through CAMKII regulates hepatic glucose production in fasting and obesity. *Cell Metab* 2012; 15 (5): 739-751. doi: 10.1016/j.cmet.2012.03.002.
51. Joseph JS, Ayeleso OA, Mukwevho E. Role of exercise-induced Calmodulin Protein Kinase (CaMK)II activation in the regulation of omega-6 fatty acids and lipid metabolism genes in rat skeletal muscle. *Physiol Res* 2017; 66: 969-977. doi: 10.33549/physiolres.933509.
52. Song YH. A memory molecule, Ca²⁺/calmodulin-dependent Protein Kinase II and redox stress; key factors for arrhythmias in a diseased heart. *Korean Circ J* 2013; 43 (3): 145-151. doi: 10.4070/kcj.2013.43.3.145.
53. Hund TJ, Mohler PJ. Role of CaMKII in cardiac arrhythmias. *Trends Cardiovasc Med* 2015; 25 (5): 392-397. doi: 10.1016/j.tcm.2014.12.001.
54. Wang F. The signaling mechanisms underlying cell polarity and chemotaxis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009; 1 (4): a002980. doi: 10.1101/cshperspect.a002980.
55. New DC, Wong YH. Molecular mechanisms mediating the G protein-coupled receptor regulation of cell cycle progression. *J Mol Signal* 2007; 2-2. doi: 10.1186/1750-2187-2-2.
56. Nakano N, Matsuda S, Ichimura M, Minami A, Ogino M, Murai T. PI3K/AKT signaling mediated by G protein-coupled receptors is involved in neurodegenerative Parkinson's disease (Review). *Int J Mol Med* 2017; 39 (2): 253-260. doi: 10.3892/ijmm.2016.2833.
57. Li HY, Zhang QG, Chen JW, Chen SQ, Chen SY. The fibrotic role of phosphatidylinositol-3-kinase/Akt pathway in injured skeletal muscle after acute contusion. *Int J Spots Med* 2013; 34(9): 789-794. doi: 10.1055/s-0032-1333284.
58. Liu Q, Li A, Tian Y, Wu JD, Liu Y, Li T, et al. The CXCL8-CXCR1/2 pathways in cancer. *Cytokine Growth Factor Rev* 2016; 31: 61-71. doi: 10.1016/j.cytogfr.2016.08.002.
59. Abraham RT. Chemokine to the rescue: Interleukin-8 mediates resistance to PI3K-pathway-targeted therapy in breast cancer. *Cancer Cell* 2012; 22 (11): 703-705. doi: 10.1016/j.ccr.2012.11.012.
60. Bognar E. The critical role of MAP-kinases and PI3K-Akt signaling pathways in inflammation and oxidative stress. PhD [dissertation]. Hungary: University of Pécs; 2013.
61. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol-3-kinase-Akt pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002; 2 (7): 489-501. doi: 10.1038/nrc839.
62. Law NC, White MF, Hunzicker-Dunn ME. G protein-coupled receptors (GPCRs) that signal via protein kinase A (PKA) cross-talk at insulin receptor substrate 1 (IRS1) to activate the PI3K/AKT pathway. *J Biol Chem* 2016; 291 (53): 27160-27169. doi: 10.1074/jbc.M116.763235.
63. Lawrence J, Nho R. The role of the mammalian target of rapamycin (mTOR) in pulmonary fibrosis. *Int J Mol Sci* 2018; 19 (778). doi: 10.3390/ijms19030778.
64. Zhao W, Qiu Y, Kong D. Class I phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors for cancer therapy. *Acta Pharm Sin B* 2017; 7 (1): 27-37. doi: 10.1016/j.apsb.2016.07.006.
65. Bartok B, Hammaker D, Firestein GS. Phosphoinositide 3-Kinase δ regulates migration and invasion of synoviocytes in rheumatoid arthritis. *J Immunol* 2014; 192 (5): 2063-2070. doi: 10.4049/jimmunol.1300950.
66. Ségaliny AI, Tellez M, Heymann MF, Heymann D. Receptor tyrosine kinases: Characterisation, mechanism of action and therapeutic interests for bone cancer. *J Bone Oncol* 2015; 4 (1): 1-12. doi: 10.1016/j.jbo.2015.01.001.
67. Pathi N, Viswanath S, Pathak A, Rathore A, Prukayastha A. Receptor tyrosine kinase signaling pathways: a review. *Int J Adv in Medicine* 2016; 3 (4): 783-789. DOI:10.18203/2349-3933.ijam20163714.
68. Du Z, Lovly CM. Mechanisms of receptor tyrosine kinase activation in cancer. *Mol Cancer* 2018; 17: 58. doi: 10.1186/s12943-018-0782-4.
69. Jeltsch M, Leppanen VM, Saharinen P, Alitalo K. Receptor tyrosine kinase-mediated angiogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2013; 5 (9): a009183. doi: 10.1101/cshperspect.a009183.
70. Rojas AM, Fuentes G, Rausell A, Valencia A. The ras protein superfamily: Evolutionary tree and role of conserved amino acids. *J Cell Biol* 2012; 196 (2): 189. doi: 10.1083/jcb.201103008.
71. Matsumoto S, Miyano N, Baba S, Liao J, Kawamura T, Tsuda C, et al. Molecular mechanism for conformational dynamics of Ras-GTP elucidated from *in-situ* structural transition in cristal. *Sci Rep* 2016; 6: 25931. doi: 10.1038/srep25931.
72. Simanshu DK, Nissley DV, McCormick F. RAS Proteins and their regulators in human disease *Cell* 2017; 170 (1): 17-33. doi: 10.1016/j.cell.2017.06.009.
73. Robins R, Takano T. Rho-GTPase signalling in the pathogenesis of nephrotic syndrome. *Advances in Nephrology* 2014; 1-11. doi.org/10.1155/2014/903158.
74. Zhen Y, Stenmark H. Cellular functions of Rab GTPases at a glance. *J Cell Sci* 2015; 128 (17): 3171-3176. doi: 10.1242/jcs.166074.
75. Seixas E, Barros M, Seabra MC, Barral DC. Rab and Arf in genetic diseases. *Traffic* 2013; 14 (8): 871-885. doi: 10.1111/tra.12072.
76. Lu S, Jang H, Nussinov R, Zhang J. The estructural basis of oncogenic mutation G12, G13, and Q61 in small GTPase K-Ras4B. *Sci Rep* 2016; 6: 21949. doi: 10.1038/srep21949.
77. Danen EHJ. Integrin signaling as a cancer drug target. *ISRN Cell Biol* 2013; 1-14. http://dx.doi.org/10.1155/2013/135164.
78. Kiral FR, Kohrs FE, Jin EJ, Hiesinger PR. Rab GTPases and membrane trafficking in neurodegeneration. *Cu-*

- rent Biology 2018; 28 (8): R471-R486. doi: 10.1016/j.cub.2018.02.010.
79. Kim EK, Choi EJ. Compromised MAPK signaling in human diseases: an update. *Arch Toxicol* 2015; 89 (6): 867-882. doi: 10.1007/s00204-015-1472-2.
80. Whitmarsh AJ. Regulation of gene transcription by mitogen-activated protein kinase signaling pathways. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1773 (8): 1285-1298. doi: 10.1016/j.bbamcr.2006.11.011.
81. Yang Y, Kim SC, Yu T, Yi YS, Rhee MH, Sung GH, et al. Functional roles of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase in macrophage-mediated inflammatory responses. *Mediators Inflamm* 2014; 2014: 352371. doi: 10.1155/2014/352371.
82. Darling NJ, Cook SJ. The role of MAPK signalling pathways in the response to endoplasmic reticulum stress. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843 (10): 2150-2163. doi: 10.1016/j.bbamcr.2014.01.009.
83. Moens U, Kostenko S, Sveinbjörnsson B. The role of mitogen-activated protein kinase-activated protein kinases (MAPKAPKs) in inflammation. *Genes (Basel)*. 2013; 4 (2): 101-133. doi: 10.3390/genes4020101.
84. Lim S, Kaldis P. Cdks, cyclins and CKIs: roles beyond cell cycle regulation. *Development* 2013; 140 (15): 3079-3093. doi: 10.1242/dev.091744.
85. Fang JY, Richardson BC. The MAPK signalling pathways and colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2005; 6 (5): P322-327. doi: 10.1016/S1470-2045(05)70168-6.
86. Geisler HWS, Shi H, Gerrard DE. MAPK pathway in skeletal muscle diseases. *J Vet Sci Anim Husb* 2013; 1 (1): e104.
87. Bhinge A, Namboori SC, Zhang X, VanDongen AMJ, Stanton LW. Genetic correction of SOD1 mutant iPSCs reveals ERK and JNK activated AP1 as a driver of neurodegeneration in amyotrophic lateral sclerosis. *Stem Cell Rep* 2017; 8 (4): 856-869. doi: 10.1016/j.stemcr.2017.02.019.
88. Nakaya T, Maragakis M. Amyotrophic lateral sclerosis associated FUS mutation shortens mitochondria and induces neurotoxicity. *Sci Rep* 2018; 8: 15575. doi: 10.1038/s41598-018-33964-0.
89. Sama RRK, Fallini C, Gatto R, McKeon JE, Song Y, Rotunno MS, et al. ALS-linked FUS exerts a gain of toxic function involving aberrant p38 MAPK activation. *Sci Rep* 2017; 7 (1): 115. doi: 10.1038/s41598-017-00091-1.
90. Perri F, Pisconti S, Scarpati GDV. P53 mutations and cancer: a tight linkage. *Ann Transl Med* 2016; 4 (24): 522. doi: 10.21037/atm.2016.12.40.
91. Maruyama H, Yasui T, Ishikawa T, Morii E, Yamamoto Y, Yoshii T, et al. Human papillomavirus and p53 mutation in head and neck squamous cell carcinoma among Japanese population. *Cancer Sci* 2014; 105 (4): 409-417. doi: 10.1111/cas.12369.
92. Hong A, Zhang X, Jones D, Veillard AS, Zhang M, Martin A, et al. Relationship between p53 mutation, HPV status and outcome in oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Radiother Oncol* 2016; 118 (2): 342-349. doi: 10.1016/j.radonc.2016.02.009.
93. Ruttkay-Nedecky B, Jimenez AM, Nejd L, Chudobova D, Gumulec J, Masarik M, et al. Relevance of infection with human papillomavirus: The role of the p53 tumor suppressor protein and E6/E7 zinc finger proteins (Review). *Int J Oncol* 2013; 43 (6): 1754-1762. doi: 10.3892/ijo.2013.2105.
94. Mueller PAJ, Vousden KH. p53 mutation in cancer. *Nat Cell Biol* 2013; 15 (1): 2-8. doi: 10.1038/ncb2641.
95. Yue X, Zhao Y, Xu Y, Zheng M, Feng Z, Hu W. Mutant p53 in cancer: accumulation, gain-of-function and therapy. *J Mol Biol* 2017; 429 (11): 1595-1606. doi: 10.1016/j.jmb.2017.03.030.
96. Teoh CM, Tan SSL, Tran T. Integrins as therapeutic targets for respiratory diseases. *Curr Mol Med* 2015; 15 (8): 714-734. doi: 10.2174/1566524015666150921105339.
97. Katsumoto TR, Violette SM, Sheppard D. Blocking TGF β via inhibition of the $\alpha v \beta 6$ integrin: A possible therapy for systemic sclerosis interstitial lung disease. 2011; 208219. doi: 10.1155/2011/208219.
98. Seguin L, Desgrosellier JS, Weis SM, Cheresh DA. Integrins and cancer: regulators of cancer stemness, metastasis, and drug resistance. *Trends Cell Biol* 2015; 25 (4): 234-240. doi: 10.1016/j.tcb.2014.12.006.
99. Stark AK, Sriskantharajah S, Hessel EM, Okkenhaug K. PI3K inhibitors in inflammation, autoimmunity and cancer. *Curr Opin Pharmacol* 2015; 23: 83-91. doi: 10.1016/j.coph.2015.05.017.
100. Saxena A, Scaini G, Bavaresco DV, Leite C, Valvassoria SS, Carvalho AF, Quevedo J. Role of Protein Kinase C in bipolar disorder: A review of the current literature. *Mol Psychiatry* 2017; 3: 108-124.
101. Hamidi H, Pietila M, Ivaska J. The complexity of integrins in cancer and scopes for therapeutic targeting. *Br J Cancer* 2016; 115 (9): 1017-1023.
102. Hamidi H, Ivaska J. Every step of the way: integrins in cancer progression and metastasis. *Nat Rev Cancer* 2018; 18: 533-548. doi: 10.1038/s41568-018-0038-z.
103. Bogoyevitch MA, Kobe B. Uses for JNK: the many and varied substrates of the c-Jun N-Terminal Kinases. *Microbiol Mol Biol Rev* 2006; 70 (4): 1061-1095. doi: 10.1128/MMBR.00025-06.
104. Ball J, Archer S, Ward S. PI3K inhibitors as potential therapeutics for autoimmune disease. *Drug Discov Today* 2014; 19 (8): 1195-1199. doi: 10.1016/j.drudis.2014.04.002.