

# NORADRENALINA GENERA UN MICROAMBIENTE INDUCTOR DE METÁSTASIS VÍA LA CINASA SRC

**Rodríguez-Gama, Alejandro<sup>1</sup> y Ortega-Granillo, Augusto<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Departamento de Inmunología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM

<sup>2</sup>Departamento de Medicina Genómica y Toxicología Ambiental, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM.

Las hormonas son componentes importantes del sistema nervioso simpático, sirven para comunicar señales a los distintos tejidos de un organismo. La noradrenalina (NA) es una hormona liberada en situaciones de estrés y pertenece a la familia de las catecolaminas. Los receptores β-adrenérgicos (ADRB), se encargan de transducir el estímulo de NA mediante proteínas G. La unión del ligando a su receptor aumenta la concentración de AMP cíclico (cAMP); esto activa a la cinasa de proteínas A (PKA) que amplifica la señal.

De entre las proteínas efectoras de las vías de señalización se encuentra Src, esta proteína es regulada a distintos niveles en la célula. En su extremo N-terminal tiene una región que se une covalentemente a la membrana plasmática, lo que limita su localización. Además tiene dos sitios de fosforilación que deben ser modificados para alcanzar la conformación activa. Src tiene un papel importante en proliferación, adhesión y motilidad celular; hace más de 100 años que el Dr. Peyton Rous describió la participación de una forma mutada de Src en el establecimiento del sarcoma de pollo. Actualmente se sabe que esto se debe a la pérdida de regulación en la expresión y actividad enzimática de Src, por ello se le considera un protooncogen.

La oncogénesis ocurre con mayor frecuencia en tejidos con alta tasa de recambio, esto favorece la acumulación de mutaciones. Además, las células cancerosas pueden presentar dos características potencialmente peligrosas: la proliferación desmedida, así como la capacidad metastásica. En condiciones fisiológicas y patológicas el tejido de ovario está constantemente expuesto a una concentración de NA mayor a la del torrente sanguíneo. En investigaciones previas se ha descrito una relación entre estímulos del sistema nervioso simpático como noradrenalina y un incremento en la patogénesis, migración celular y angiogénesis en tejido tumoral (1). A principios de 2013, Armaiz-

Pena et al., describieron un nuevo mecanismo de activación de Src dependiente de PKA en células de cáncer de ovario estimuladas con NA; además, evaluaron la repercusión en la transición al fenotipo metastásico (2).

La señalización mediada por NA, produce cambios en la expresión y el estado de fosforilación del proteoma. Después de analizar las cinasas responsables de estos cambios, se identificó a Src como un principal modulador de la respuesta (2). Pese a que Src puede ser activado por distintas familias de receptores, este trabajo demostró que la activación de Src en respuesta a NA ocurre solamente vía ADRB2.

Src tiene múltiples residuos fosforilables, pero la fosforilación de una tirosina es responsable de inducir un fenotipo metastásico. Sin embargo, este fenotipo se pierde al silenciar PKA (cinasa de serina y treonina). Después de analizar la discrepancia entre la actividad de PKA y la fosforilación en tirosina de Src, se propuso un mecanismo de autotransfosforilación.

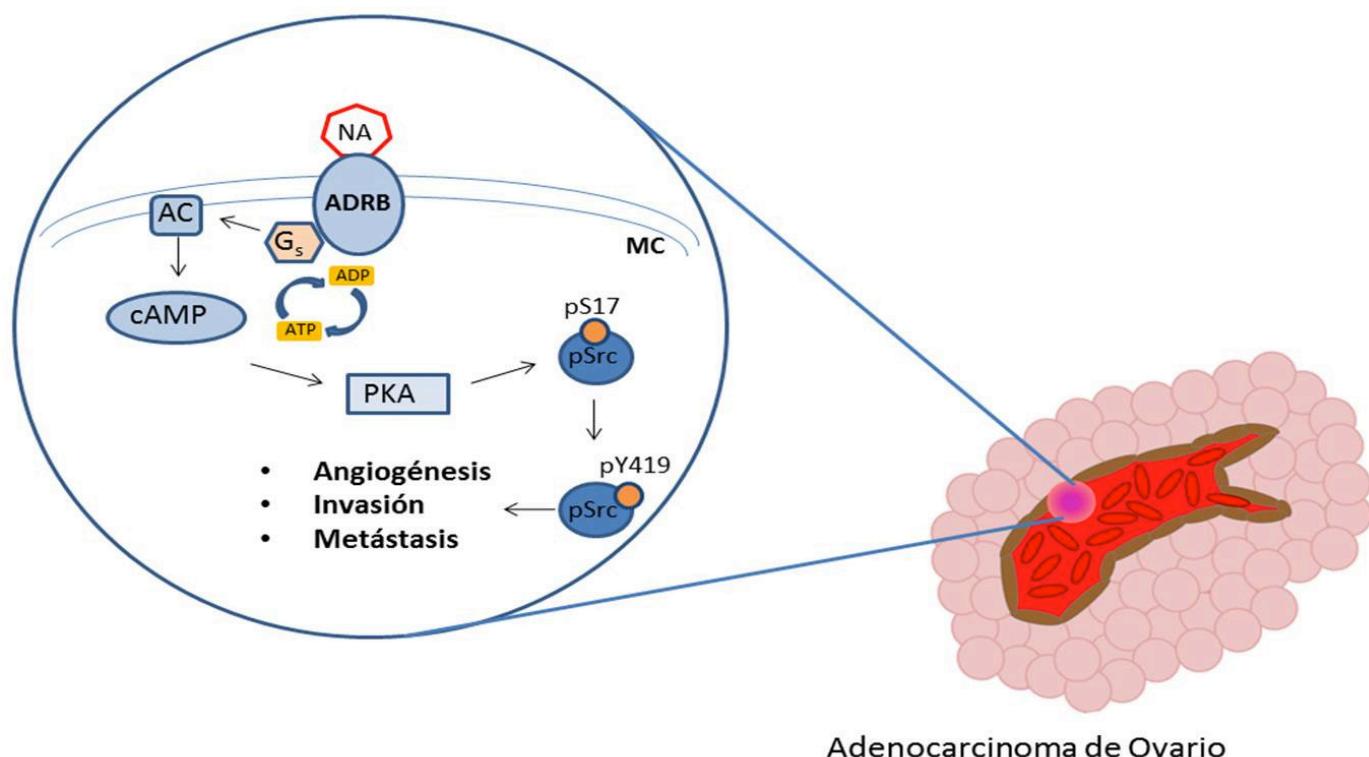
Por otro lado, con la finalidad de promover una investigación formal en el uso de inhibidores β-adrenérgicos contra la promoción del cáncer, se realizó un análisis estadístico de una base de datos de la FDA (Food and Drug Administration). El análisis mostró que pacientes con cáncer de ovario bajo tratamiento con inhibidores de ADRBs tienen mayor esperanza de vida.

Mediante los acercamientos *in vivo*, *in silico* e *in vitro*, el trabajo de Armaiz-Peña valida futuras investigaciones sobre el uso de inhibidores de ADRBs como tratamiento contra la progresión del cáncer. La descripción de la activación de Src bajo un estímulo de NA, plantea una nueva perspectiva sobre la participación de estímulos neuroendócrinos en el desarrollo de fenotipos malignos (Fig.1). También abre la posibilidad de considerar a Src como un blanco terapéutico para disminuir la progresión de la metástasis.



## Referencias

- Thaker PH, Han LY, a Kamat A, Arevalo JM, Takahashi R, Lu C, Jennings NB, Armaiz-Pena G, a Bankson J, Ravoori M, Merritt WM, Lin YG, Mangala LS, Kim TJ, Coleman RL, Landen CN, Li Y, Felix E, Sanguino AM, a Newman R, Lloyd M, Gershenson DM, Kundra V, Lopez-Berestein G, Lutgendorf SK, Cole SW, Sood AK (2006) Chronic stress promotes tumor growth and angiogenesis in a mouse model of ovarian carcinoma. *Nat. Med.* 12: 939–944.
- Armaiz-Pena GN, Allen JK, Cruz A, Stone RL, Nick AM, Lin YG, Han LY, Mangala LS, Villares GJ, Vivas-Mejia P, Rodriguez-Aguayo C, Nagaraja AS, Gharpure KM, Wu Z, English RD, Soman KV, Shazhad MMK, Zigler M, Deavers MT, Zien A, Soldatos TG, Jackson DB, Wiktorowicz JE, Torres-Lugo M, Young T, De Geest K, Gallick GE, Bar-Eli M, Lopez-Berestein G, Cole SW, Lopez GE, Lutgendorf SK, Sood AK (2013) Src activation by  $\beta$ -adrenoreceptors is a key switch for tumour metastasis. *Nat Commun* 4: 1403–1414.



**Figura 1.** Mecanismo de inducción de metástasis por noradrenalina. La NA es reconocida por receptores  $\beta$ -adrenérgicos ( $\beta$ -ADR). La proteína Gs es activada por el receptor, lo cual promueve la activación de la adenilato ciclase (AC). Esta enzima aumenta la concentración de cAMP, que activa a PKA, que a su vez fosforila un residuo de Src (S17). Esto desencadena la autotransfосorilación de otro residuo de Src (Y142). El estado de fosforilación consecuente es responsable de los efectos en la transición al fenotipo metastásico. MC. Membrana celular.