



ORIGINAL

Vías de señalización intracelular en el carcinoma escamoso infiltrante de cérvix uterino. Identificación de nuevos marcadores pronósticos



Francesc Alameda^{a,b,c,*}, Gemma Mancebo^{b,d}, Belen Lloveras^{a,e}, Josep Maria Sole^d,
Laia Garrigos^f, Ramon Carreras^{b,d}, Montserrat Arumi-Uria^{a,c,e}, Joan Albanell^{c,f},
Sergi Serrano^{a,b,c} y Federico Rojo^g

^a Servicio de Patología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^b Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^c Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona, España

^d Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital del Mar, Barcelona, España

^e Universidad Pompeu Fabra, Barcelona, España

^f Servicio de Oncología, Hospital del Mar, Barcelona, España

^g Servicio de Patología, Fundación Jiménez Díaz, Madrid, España

Recibido el 7 de octubre de 2013; aceptado el 8 de diciembre de 2013

Disponible en Internet el 13 de marzo de 2014

PALABRAS CLAVE

Carcinoma escamoso;
Cérvix uterino;
NFkB;
MKP;
Pronóstico

Resumen

Antecedentes y objetivos: Los receptores de tirosinasa están frecuentemente activados en los tumores humanos malignos. Esta activación lleva a las células a altos niveles de proliferación, migración, desdiferenciación, diseminación y resistencia a la apoptosis. Las vías de señalización dependientes de la activación de los receptores de la familia ErbB/HER en las que se han descrito alteraciones son las vías RAS-RAF-ERK, PIK3-AKT, MAPK y NFkB. El estudio de la actividad de estas vías puede ayudar a identificar aquellos tumores con alta agresividad y puede informar acerca de puntos de interés con potencial terapéutico.

Material y métodos: Realizamos estudio inmunohistoquímico de EGFR, p-EGFR, p38, p-ERK 1/2, JNK, p-AKT, p65, p50, p52, relB, c-Rel y MAPK-1 en 32 carcinomas escamosos infiltrantes de cérvix uterino en una matriz de tejidos.

Resultados: Solamente la inmunexpresión de p-ERK mostró correlación con el estadio de la enfermedad ($p < 0,001$) y la recidiva ($p < 0,001$). Además, la inmunexpresión de MKP1 se correlacionaba inversamente con los niveles de inmunexpresión de p-JNK ($p = 0,036$) y p-p38 ($p = 0,011$), indicando que MKP1 podría tener actividad anti-apoptótica. Esta hipótesis es reforzada por la demostración de la correlación entre la detección de MKP y la mala respuesta al tratamiento (quimioterapia y radioterapia).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 86780@parcdesalutmar.cat (F. Alameda).

KEYWORDS

Uterine cervix;
Squamous cell
carcinoma;
NFkB;
MKP;
Prognosis

Conclusiones: Nuestras observaciones indican que los tumores más agresivos muestran inmunoexpresión alta de p-ERK y MKP1 y bajos niveles de p-JNK y p-p38, estos últimos favoreciendo la resistencia a la quimioterapia. La inmunoexpresión de p-ERK y MKP1 podrían usarse como factores pronósticos y dianas terapéuticas en estos tumores.

© 2013 SEAP y SEC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Intracellular pathways in infiltrating squamous cell carcinoma of the cervix. Identification of new prognostic markers

Abstract

Background: Tyrosine-kinase receptors are frequently activated in malignant human tumours. This activation results in high levels of proliferation, migration, dedifferentiation, dissemination and resistance to apoptosis of the tumour cells. Alterations in the following signalling pathways related to ErbB/HER: RAS-RAF-ERK, PIK3-AKT, MAPK, and NFkB have been described. Studying these signaling pathways could help identify more aggressive tumours and thus provide information about potential changes in therapy.

Material and methods: We performed an immunohistochemical study of EGFR, p-EGFR, p38, p-ERK^{1/2}, JNK, p-AKT, p65, p50, p52, relB, c-Rel and MAPK-1 in 32 infiltrating squamous cell carcinomas of the uterine cervix using a tissue array.

Results: Only p-ERK immunoexpression correlated with the stage of the disease ($P < .001$) and the relapse ($P < .001$). Furthermore, the MKP1 immunoexpression inversely correlated with the immunoexpression of p-JNK ($P = .036$) and p-p38 ($P = .011$) levels, thereby indicating that MKP1 could exert anti-apoptotic activity. This hypothesis has been further reinforced by the recently reported correlation between MKP detection and poor response to treatment (chemo- and radiotherapy).

Conclusions: Our observations indicate that more aggressive tumours show higher p-ERK and MKP1 immunoexpression and lower levels of p-JNK and p-p38 immunoexpression, the latter two favour tumour resistance to chemotherapy. p-ERK and MKP1 immunoexpression could serve as prognostic factors and therapeutic targets for these tumours.

© 2013 SEAP y SEC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

En los últimos años la frecuencia de carcinoma escamoso infiltrante de cérvix uterino ha disminuido en España debido a la introducción y a la práctica periódica de la citología cervicovaginal.

Por otro lado, la mayor parte de los estudios se han dirigido a las lesiones preneoplásicas, la acción de los VPH, en especial los de alto riesgo (VPH-AR), sobre el epitelio cervical normal y su proceso de carcinogénesis, pero la información acerca de los acontecimientos bioquímicos en el desarrollo y progresión tumoral, así como la respuesta terapéutica en el carcinoma escamoso invasivo de cérvix uterino, es escasa. Los acontecimientos bioquímicos relacionados con los mecanismos de señalización intracelular responsables del traslado de señales hacia el núcleo han sido poco estudiados en estos tumores, al contrario de otros carcinomas como el de mama, en los cuales algunas de estas alteraciones se han relacionado con respuesta terapéutica y pronóstico^{1,2}.

Los receptores de tirosincinasa están frecuentemente activados en los tumores humanos malignos³. Esta activación lleva a cambios celulares mediados por distintas vías de señalización, situando a las células en altos niveles de proliferación, migración, desdiferenciación, diseminación y resistencia a la apoptosis. Los cambios que ocurren en la

membrana citoplasmática modifican los mecanismos reguladores de las células y favorecen el fenotipo maligno. Algunas de las vías de señalización que dependen de la familia de receptores ErbB/HER están alteradas en las neoplasias humanas. Distintas alteraciones se han observado en las vías RAS-RAF-ERK, PIK3-AKT, MAPK y NFkB. Estas vías de señalización están relacionadas con el estrés celular, la proliferación, la resistencia a la apoptosis y la resistencia a agentes quimioterápicos.

La expresión inmunohistoquímica de EGFR está aumentada en la displasia, el carcinoma in situ y el carcinoma infiltrante⁴. Se ha relacionado también con mal pronóstico^{5,6}, probablemente por mala respuesta al tratamiento, especialmente en aquellos casos que se acompañan de alteraciones de RAS^{4,7}. Además, la expresión de los componentes de las vías dependientes de EGFR, como p-AKT y p-ERK, así como la expresión de la forma fosforilada de EGFR (p-EGFR), no parecen tener impacto pronóstico en los carcinomas escamosos infiltrantes de cérvix uterino, en estadios tempranos, tratados con cirugía⁸. La inhibición de algunas proteínas relacionadas con las vías de EGFR parece sensibilizar al carcinoma escamoso infiltrante, a la radioterapia y, por tanto, esperar una mejor respuesta a este tratamiento⁹. En las lesiones preneoplásicas, la inhibición de EGFR por erlotinib previene de la inmortalización de las células escamosas infectadas por VPH, estimulando

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/4137796>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/4137796>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)