

## La proteína cFLIP ayuda a las células tumorales del cáncer de mama a resistir al tratamiento

Estos resultados pueden resultar de gran utilidad a los científicos a la hora del diseño de terapias antitumorales, para inhibir su actuación. El hallazgo ha sido llevado a cabo por investigadores del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), en colaboración con la Universidad de Granada (UGR).

UGR

17/5/2010 14:32 CEST



Científicos del Centro Andaluz de Biología Molecular y Medicina Regenerativa (CABIMER), en colaboración con la [Universidad de Granada](#), han descubierto que cFLIP, una proteína inhibidora de la apoptosis inducida por ligandos de muerte, no sólo es fundamental en la resistencia que las células tumorales del cáncer de mama presentan al tratamiento con TRAIL (un ligando de muerte con un gran potencial terapéutico contra el cáncer), sino que esta proteína es, además, clave en la supervivencia de dichas células.

Los investigadores han demostrado que una variación en la expresión de esta proteína puede repercutir en el correcto desarrollo del epitelio glandular de mama, una importante información a tener en cuenta a la hora del diseño de terapias antitumorales que tengan como posible diana la proteína cFLIP.

El trabajo realizado por Rosario Yerbes Cadenas, alumna de doctorado de la

[Universidad de Granada](#), ha sido dirigido por el profesor Abelardo López Rivas, del CABIMER, y tenía como objetivo analizar las posibles consecuencias del uso de inhibidores de cFLIP como terapia antitumoral.

En la actualidad, TRAIL es un ligando de muerte de la familia de TNF con un gran potencial terapéutico contra el cáncer, debido fundamentalmente a que es capaz de inducir apoptosis en células tumorales sin provocar toxicidad en células normales. Sin embargo, a pesar de ello, existen células tumorales que presentan resistencia a la apoptosis inducida por TRAIL por causas no muy conocidas.

### **Un componente clave**

El trabajo ha estudiado el papel que cFLIP juega en la resistencia de células tumorales de mama a la apoptosis inducida por TRAIL. Así, los científicos han determinado que cFLIP es un componente clave en la resistencia de estas células a TRAIL, puesto que la inhibición de su expresión mediante tratamientos como Doxorrubicina (antraciclina muy utilizada en quimioterapia del cáncer) o SAHA (inhibidor de histonas deactilasas), así como el silenciamiento de su expresión mediante oligos de ARN de interferencia (siRNA) de cFLIP, sensibilizan a todas las células tumorales de mama testadas a la apoptosis inducida por TRAIL.

Los autores de esta investigación además han demostrado que cFLIP es también una proteína clave en la supervivencia de las células epiteliales de mama, tumorales o no, puesto que la inhibición de su expresión induce apoptosis. Esta apoptosis requiere de los componentes de la señalización apoptótica de TRAIL, como son el receptor TRAIL-R2, la molécula adaptadora FADD y la caspasa-8, pero es independiente del propio TRAIL.

Por otra parte, y en vista de la importancia de cFLIP en el control de la apoptosis, se ha estudiado la participación de cFLIP durante la morfogénesis de células epiteliales de mama MCF-10A, proceso en el que la apoptosis tiene un papel fundamental. Así una expresión elevada de cFLIPL o de cFLIPS inhiben la formación del lumen de los acinos derivados de dichas células cuando son cultivadas en presencia de matriz extracelular (cultivos 3D). Por otra parte, la inhibición de la expresión de cFLIP impide el desarrollo de acinos, debido a que las células que no expresan suficientes niveles de

cFLIP no son viables.

Por ello, el estudio de la regulación de la expresión de cFLIP ha sido de gran interés en este trabajo. Los científicos han determinado que la ruta de señalización PI3K/AKT no es la principal responsable de la síntesis de cFLIP en células tumorales de mama, y apunta a que, posiblemente, la ruta de NF- $\kappa$ B sea la implicada en ello.

Además, esta investigación ha demostrado que el sistema ubiquitina-proteasoma juega un papel fundamental en la degradación celular de cFLIP y, actualmente, se está trabajando en la identificación de la proteína E3-ubiquitin ligasa, responsable de la degradación de cFLIP por dicho sistema.

---

#### Referencias bibliográficas:

Flavopiridol induces cFLIP degradation by the proteasome and promotes TRAIL-induced early signaling and apoptosis in breast tumor cells. Carmen Palacios, Rosario Yerbes and Abelardo López-Rivas. Cancer Research, 2006

Roscovitine sensitizes breast cancer cells to TRAIL-induced apoptosis through a pleiotropic mechanism. Ortiz-Ferrón G, Yerbes R, Eramo A, López-Pérez AI, De Maria R, López-Rivas A. Cell Research, 2008

Cellular cFLIPL plays a survival role and regulates morphogenesis in breast epithelial cells. Yerbes R., Palacios C, Reginato MJ. and López-Rivas A. The Journal of Biological Chemistry (en revisión).

Derechos: **Creative Commons**

TAGS

PROTEINA

CÉLULAS TUMORALES

CÁNCER MAMA

TRATAMIENTO

Creative Commons 4.0

Puedes copiar, difundir y transformar los contenidos de SINC. [Lee las condiciones de nuestra licencia](#)

