

PROTEÍNAS CINASAS DE LA FAMILIA SRC EN EL DESARROLLO DEL CÁNCER

Isabel Soto Cruz

RESUMEN

La familia Src de proteínas no receptores con actividad de tirosina cinasa desempeña papeles fundamentales en gran variedad de vías de transducción de señales, regulando procesos diversos como la división celular, motilidad, adhesión, angiogenesis y sobrevivencia. Variantes activadas constitutivamente de las cinasas de la familia Src, incluyendo las oncoproteínas virales v-Src y v-Yes, son capaces de inducir transformación maligna de diversos tipos celulares. De las cinasas de la familia Src, muy frecuente aunque no exclusivamente, la cinasac-Src se encuentra sobre-expresada y/o activada de manera aberrante en cánceres de tipo epitelial y no epitelial. La activación es muy común en cáncer de colón y de mama, y es menos frecuente en melanomas, cáncer de ovario, gástrico, cabeza y cuello, pancreático, de pulmón, cerebro o de la sangre. Además, el grado de incremento de actividad de las cinasas de la familia Src a menudo correlaciona con el potencial maligno del tumor y la supervivencia del paciente. La activación de las cinasas de la familia Src en los tumores humanos puede ocurrir a través de diversos mecanismos, y con frecuencia es un evento crítico en la progresión del tumor. Aún se desconoce como las cinasas de la familia Src contribuyen con el proceso de transformación maligna, sin embargo, parecen ser importantes en múltiples aspectos de la progresión del tumor, incluyendo proliferación, disrupción del contacto célula/célula, migración, invasividad, resistencia a apoptosis, y angiogenesis. En esta revisión se presentan evidencias de la activación de las cinasas Src en tumores humanos, y se enfatiza en las posibles consecuencias de la progresión del tumor. Dada la importancia de la participación de Src y los miembros de su familia en muchos aspectos de la progresión del tumor y la metastasis, estas proteínas se están considerando ampliamente como blancos atractivos para el desarrollo de fármacos anti-tumorales.

Palabras Claves: Familia Src, cinasas de tirosina, fosforilación, transformación, cáncer.

Src family kinases in cancer development

SUMMARY

The Src family of non-receptor protein tyrosine kinases plays critical roles in a variety of cellular signal transduction pathways, regulating such diverse processes as cell division, motility, adhesion, angiogenesis, and survival. Constitutively activated variants of Src family kinases, including the viral oncoproteins v-Src and v-Yes, are capable of inducing malignant transformation of a variety of cell types. Src family kinases, most notably although not exclusively c-Src, are frequently overexpressed and/or aberrantly activated in a variety of epithelial and non-epithelial cancers. Activation is very common in colorectal and breast cancers, and somewhat less frequent in melanomas, ovarian cancer, gastric cancer, head and neck cancers, pancreatic cancer, lung cancer, brain cancers, and blood cancers. Further, the extent of increased Src family activity often correlates with malignant potential and patient survival. Activation of Src family kinases in human cancers may occur through a variety of mechanisms and is frequently a critical event in tumor progression. Exactly how Src family kinases contribute to individual tumors remains to be defined completely, however they appear to be important for multiple aspects of tumor progression, including proliferation, disruption of cell/cell contacts, migration, invasiveness, resistance to apoptosis, and angiogenesis. This review details the evidence for Src family activation in human tumors, and emphasizes possible consequences to tumor progression. Given the ability of Src and its family members to participate in so many aspects of tumor progression and metastasis, Src family kinases are attractive targets for future anti-cancer therapeutics.

Key Words: Src family, tyrosine kinases, phosphorylation, transformation, cancer.

ARTÍCULO RECIBIDO EL 22 DE OCTUBRE DEL 2008 Y ACEPTADO EL 04 DE NOVIEMBRE DEL 2008.

En los metazoarios, desde el más simple hasta el más complejo, las proteínas cinasas, que son las enzimas que transfieren el grupo fosforilo terminal del ATP a sustratos proteicos específicos, generalmente en residuos de serina, treonina o tirosina, tienen funciones importantes en la regulación de diversos aspectos celulares¹. Existen más de 500 proteínas cinasas en los genomas de humano² y de ratón³, las cuales se han clasificado en varias subfamilias de acuerdo a su estructura y función, por ejemplo como receptores, citoplasmáticas, por su especificidad de aminoácido, etc. Estas enzimas tienen actividades celulares normales importantes, sin embargo, muchos miembros están implicados, ya sea directa o indirectamente, en el desarrollo de enfermedades como el cáncer⁴, siendo uno de los principales grupos en estudio para el desarrollo de inhibidores terapéuticos⁵.

FAMILIA DE CINASAS DE TIROSINA SRC

A partir del descubrimiento de su actividad bioquímica⁶, las cascadas de señalización que involucran a la familia Src de proteínas tirosina cinasas han sido ampliamente estudiadas durante casi tres décadas^{4,7,8}. La familia consiste de ocho miembros que son Lyn, Hck, Lck, Blk, Src, Fyn, Yes y Fgr, las cuales muestran mecanismos de regulación similares y después de varios años de estudio se han implicado en el control de arreglos de redes de señalización que regulan el metabolismo, viabilidad celular, proliferación, diferenciación y migración en gran variedad de linajes celulares^{4,7,8}. Estas cinasas pueden agruparse en dos subfamilias, por un lado las que están relacionadas con Lyn (Lyn, Hck, Lck, Blk), y por el otro, las relacionadas con Src (Src, Yes, Fyn, Fgr), además, existen tres cinasas relacionadas con las de la familia Src, que son Brk, Frk y Srm. Todos los miembros de la familia comparten un arreglo de dominios semejante (fig 1)⁹, poseen una región N-terminal única (50-70 residuos) de alta variabilidad entre los miembros de la familia, pero siempre presentan sitios de miristoilación¹⁰, y a veces de palmitoilación¹¹, seguido por aproximadamente 50 aminoácidos que representan el dominio de homología con Src 3 (SH3) el cual dirige la asociación específica con motivos ricos en prolina relacionados con el consenso PXXP¹². En seguida, se encuentra una región de 100 aminoácidos que representa el dominio de homología Src 2 (SH2) que permite la interacción con motivos de fosfotirosina, los miembros de esta familia muestran una mayor afinidad por la secuencia consenso PYEEI¹². El último dominio corresponde al de cinasa (aproximadamente 300 residuos), o de homología Src 1 (SH1), responsable de la actividad enzimática. También están agrupadas en esta familia las tres cinasas Brk, Frk y Srm, sin embargo, ninguna de ellas es miristoilada, y solo dos (Brk y Frk) tienen residuos de tirosina C-terminales potencialmente reguladores, aunque no muestran homología significativa con las secuencias correspondientes en Src o Lyn². La actividad y unión al sustrato de estas cinasas está regulada mediante interacciones intra-moleculares de los dominios SH2 y SH3, y por la asociación con otras moléculas auxiliares, que incluyen activadores, inhibidores y sustratos. Estas asociaciones reguladas de manera intra-molecular involucran varios motivos de reconocimiento interno, uno entre

los dominios SH2 y de cinasa, el cual une su propio dominio SH3, y una tirosina C-terminal que se une con su propio dominio SH2 cuando está fosforilado^{13,14,15}. Además, la familia Src posee el loop de activación de cinasa clásico (A-loop) con un motivo de tirosina, el cual está fosforilado en las formas más activas¹⁶. Las configuraciones activa e inactiva de estas cinasas se han detallado tanto bioquímica como estructuralmente¹⁵, y se han delineado como mecanismos comunes de regulación la fosforilación diferencial, la interacción entre dominios y el desplazamiento competitivo de dominios.

La fosforilación del extremo carboxi-terminal por la cinasa del carboxi-terminal de Src (Csk) da como resultado una conformación cerrada de una proteína menos activa. La autofosforilación en el dominio de cinasa altera la conformación para incrementar la actividad intrínseca de cinasa. Esta relativa simplicidad de regulación se basa en el hecho de que Src puede ser activada por diversas proteínas incluyendo receptores de factores de crecimiento, integrinas y receptores acoplados a proteínas G.

Debido a su papel central en múltiples vías de señalización, la actividad aberrante de Src promueve la desregulación de numerosos procesos, incluyendo invasión, migración, proliferación, angiogenesis y apoptosis¹⁷⁻¹⁹. Irónicamente, estos procesos están asociados principalmente con progresión del tumor y metastasis, a pesar de las primeras observaciones que v-Src era un oncogen que iniciaba un tumor. Las funciones biológicas también mediadas por la actividad de Src en las células tumorales incluyen la transición epitelial a mesenquimal, que está implicada en la progresión del cáncer y en el desarrollo de la resistencia a quimioterapia²⁰⁻²¹. Además, las funciones de Src en células endoteliales y estromales han demostrado que la activación de esta cinasa contribuye a la diseminación de células tumorales metastásicas²².

Parte de la poca aceptación de Src como blanco para el desarrollo de drogas se debió a la falta de una mutación o amplificación de genes en muchos de los tumores. En este caso, la actividad enzimática se incrementa en la mayoría de los tumores primarios, con incrementos posteriores en las metastasis sincronizadas²³. En carcinoma colorectal, el incremento en la actividad de Src correlaciona con la sobrevivencia de los pacientes²⁴⁻²⁵. Aunque la activación de Src es prominente en cáncer colorectal y de mama, la sobre-expresión o activación también se ha encontrado en otros tipos de tumores²⁶⁻²⁸.

Varios mecanismos generan un incremento en la actividad de Src en tumores. Src se encuentra abajo en la cascada de señalización de varios receptores de factores de crecimiento, tal como el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), receptor para el factor derivado de plaquetas, y el receptor para el factor de crecimiento vascular endotelial^{29,30}. En muchos tipos de tumores, la sobre-expresión de estos receptores, sus ligandos, o ambos, es común³¹. La sobre-expresión de otras moléculas que interactúan con Src, como la cinasa de adhesión focal (FAK),

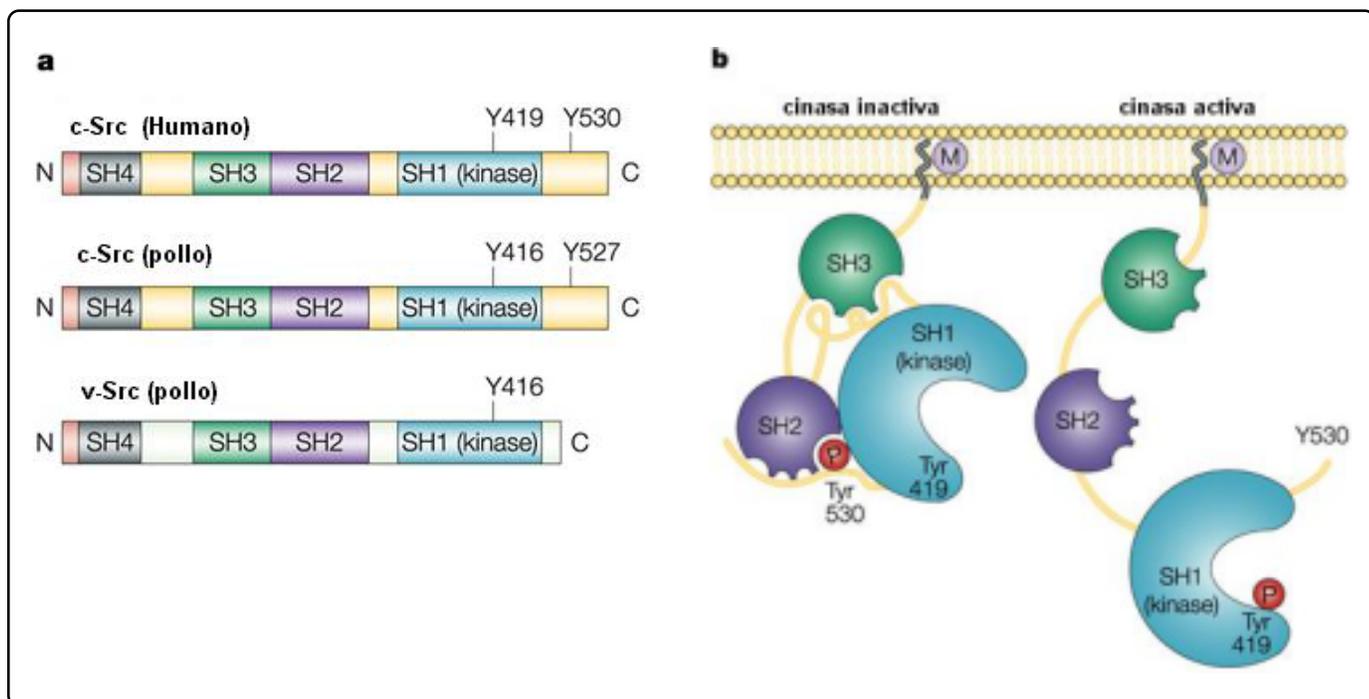


Figura 1. Estructura y activación de proteínas Src. a) Comparación de las estructuras moleculares de las proteínas c-Src humana, c-Src y v-Src de pollo. Las tres proteínas contienen cuatro dominios de homología Src (SH), y un dominio amino-terminal único de función desconocida. El dominio SH1 contiene el dominio de cinasa y un residuo de tirosina conservado que está involucrado en la autofosforilación (Tyr419 en c-Src humana; Tyr416 en las proteínas Src de pollo). La cinasa v-Src de pollo carece del dominio regulador-negativo en el extremo carboxilo terminal, y contiene 12 aminoácidos sustituidos en el carboxilo terminal, así como numerosas mutaciones puntuales a lo largo de la molécula, lo cual explica el alto nivel de actividad de esta proteína. b) La inactivación de c-Src humana ocurre cuando la Tyr530 en el extremo C-terminal es fosforilada y se une con el dominio SH2. Esta interacción, así como una interacción entre el dominio SH3 y el dominio de cinasa da como resultado una estructura molecular con acceso disminuido de los sustratos al dominio de cinasa. Por el contrario, la activación de c-Src ocurre por la remoción de la fosfotirosina del C-terminal, el desplazamiento de las interacciones intramoleculares inhibitorias, y la apertura de la estructura molecular de la cinasa c-Src. La activación completa involucra la fosforilación de la Tyr419. (M=miristoilación; P=fosforilación). Modificado de 9.

también activan a Src³², así como procesos fisiológicos tales como estrés celular, incluyendo el inducido por la quimioterapia.

FAMILIA SRC Y CÁNCER

De todas las cinasas de la familia Src, la cinasa Src ha sido la más estudiada y a la que más se le relaciona con el desarrollo del cáncer. A pesar de que la información obtenida a partir de modelos de fibroblastos transformados con v-Src es muy valiosa, la expresión de c-Src en células epiteliales y en tumores puede tener diferentes efectos. Por ejemplo, aunque c-Src es necesaria para la división de fibroblastos³³, y puede jugar un papel importante en la génesis del tumor al estimular la proliferación de células pre-cancerosas, se ha demostrado recientemente que la actividad de c-Src no correlaciona con el incremento en las tasas *in vitro* de proliferación celular en tumor de colon, o con las tasas *in vivo* incrementadas del crecimiento del tumor. La sobre-expresión de c-Src en células de cáncer de colon humano no afecta el crecimiento celular, pero estimula el ensamblaje de las adhesiones por integrinas, aumentando la habilidad de las células para extenderse sobre el sustrato³⁴. De manera similar, la cooperación de c-Src y el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR, por sus siglas en inglés) regula la invasividad

de las células de cáncer de colon, pero no parece influenciar la cooperación³⁵. Una posible explicación para esta aparente discrepancia es que la activación de c-Src promueve el crecimiento durante el proceso de tumorigenesis, pero regula otras actividades, tales como adhesión e invasión durante etapas posteriores en la progresión del tumor³⁶. Otra posibilidad es que las proteínas Src tienen efectos sobre las células epiteliales diferentes a las observadas para fibroblastos. Por estas razones, los modelos sobre expresión y actividad de Src en células tumorales humanas también es importante, además de los estudios ya realizados en fibroblastos.

La sobre-expresión de la proteína c-Src y un incremento en su actividad específica se ha observado en diversos tipos de cáncer³⁷. Los más comunes son los cánceres del tracto gastrointestinal, tal como el cáncer colorectal que muestra un incremento progresivo en la actividad de c-Src conforme avanzan los estados de transformación del tumor, por ejemplo las lesiones metastásicas, tanto intrahepáticas como extrahepáticas, a menudo tienen los niveles de actividad de c-Src más altos³⁸. Esto indica un papel importante de c-Src en la progresión del tumor. De manera paradójica, los tumores más agresivos, que muestran una diferenciación pobre, a menudo muestran niveles reducidos

de la proteína c-Src así como bajos niveles de actividad cuando se comparan con tumores de moderados a bien diferenciados que son menos agresivos³⁹. Sin embargo, esta interesante observación podría explicarse por la presencia de receptores con actividad de cinasa de tirosina sobre-expresados, como el receptor para el factor de crecimiento epidérmico (EGFR) en tumores pobremente diferenciados, que puede activar de manera sinérgica a c-Src^{40,41}. Por tanto, bajos niveles de c-Src podrían ser compensados con altos niveles de un receptor con actividad de cinasa de tirosina.

Además del cáncer colorectal, una actividad incrementada de Src se ha demostrado en otros tipos de tumores malignos, incluyendo el hepatocelular, pancreático, gástrico y de esófago³⁷, así como en tumores de mama⁴², ovario y pulmón⁴³. Los cánceres hepatocelulares^{44,45} y carcinomas de colón⁴⁶ son interesantes por que pueden sobre-expresar c-Src y expresar muy poco a la proteína cinasa de tirosina reguladora de c-Src (Csk) al mismo tiempo, dando como resultado altos niveles de activación de c-Src. Una actividad específica de c-Src incrementada puede también ocurrir en presencia de niveles relativamente normales de expresión de la cinasa c-Src.

FAMILIA SRC EN DESARROLLO DEL CARCINOMA DE MAMA

Aunque las funciones de las cinasas de la familia Src en el cáncer de mama no se han estudiado tan ampliamente como en el cáncer de colon, existen evidencias considerables que indican un papel importante de estas cinasas en el desarrollo del cáncer de mama. En 1983, Jacobs y Rubsamen⁴⁷ demostraron que había una actividad de la cinasa c-Src elevada en tejido de carcinoma de mama, en comparación con el epitelio normal. En 1986, Rosen et al⁴⁸ reportaron datos similares. En 1989, Lehrer y colaboradores⁴⁹ determinaron si la elevada actividad de c-Src estaba asociada con parámetros clínicos. Sus resultados mostraron que los tumores que expresaban el receptor para progesterona, generalmente mostraban actividad elevada de la cinasa c-Src en comparación con los que no lo expresaban. Koster et al⁵⁰ demostraron que 25-30% de las muestras de cáncer de mama estudiadas mostraban expresión significativa de al menos un proto-oncogen, incluyendo c-Src, erbB, raf1, Lck y Ha-ras. En un estudio amplio de tumores humanos de mama, se reportó que 72 muestras de cáncer de mama presentaban actividad de cinasa de tirosina elevada en comparación con los controles normales, y que el 70% de esa actividad de cinasa de tirosina podía atribuirse a c-Src⁵¹. También mediante técnicas de tinción inmunohistoquímica, así como con ensayos de cinasa *in vitro* y por inmunoblot se demostró que la expresión de c-Src y la actividad de cinasa eran elevadas en tejido de cáncer de mama en comparación con tejido normal^{52,53}.

Al igual que con el cáncer de colon, los mecanismos que llevan a la activación de las cinasas de la familia Src son múltiples. Uno de estos mecanismos puede ser la sobre-expresión de receptores de la familia EGF, tal como los receptores EGFR y HER2/Neu, lo cual sucede generalmente en las células de cáncer de mama⁵⁴.

Como las cinasas de la familia Src se activan río abajo de los receptores con actividad de cinasa de tirosina (v.g. EGFR) por el desplazamiento de la cola de fosfotirosina del dominio SH2 con alta afinidad por residuos de fosfotirosina en el receptor, esto puede representar un mecanismo importante de activación de las cinasas de la familia Src en células de cáncer de mama⁵⁵⁻⁵⁹. Por otro lado, en años recientes, varios estudios han mostrado que las cinasas de la familia Src pueden activarse en células de cáncer de mama por la desfosforilación de la tirosina reguladora mediada por la fosfatasa de tirosina 1B (PTP1B)^{60,61}. Es importante señalar que el desplazamiento del dominio SH2 y la desfosforilación de la tirosina reguladora no son mutuamente excluyentes, y ambos mecanismos pueden contribuir a la activación de las cinasas de la familia Src en las células de cáncer de mama.

CINASAS SRC COMO BLANCO PARA TERAPIA DEL CÁNCER

Después de muchos años de investigación, las cinasas de la familia Src, en particular c-Src, se han convertido en moléculas blanco para el desarrollo de drogas para el tratamiento del cáncer. Debido a que se activa en gran variedad de tumores humanos, y por que se entienden mejor los mecanismos de activación, se han establecido programas de desarrollo de drogas que tienen como blanco la activación de la cinasa c-Src.

Diversos inhibidores de c-Src se están probando y se encuentran en ensayos Fase I o en ensayos pre-clínicos con esfuerzos para desarrollar compuestos inhibidores de c-Src que tengan como blanco el dominio de cinasa, entre los que se encuentran los compuestos desarrollados por Wyeth (SKI-606)⁶², Sugen (SU6656)⁶³, y farmacéutica Ariad, AP23464 y AP23451 (un inhibidor de la actividad de cinasa de c-Src, desarrollado para el tratamiento de la osteoporosis)⁶³.

La sobre-expresión ubicua de c-Src en cáncer y la mínima delección del fenotipo indican que la inhibición de c-Src podría no mostrar una toxicidad significativa y su efecto en el cáncer de colon humano parece inhibir el crecimiento. Sin embargo, el hecho de que los dominios no catalíticos de c-Src puedan causar un ensamblaje de integrina, con consecuencias biológicas potenciales, indica que la inhibición de c-Src, teniendo como blanco el dominio de cinasa, podría ser solo parcialmente efectivo⁶⁴. No obstante, la estrategia emergente de inhibir a c-Src parece ser promisorio en la terapia de tumores sólidos que muestran niveles elevados de actividad de c-Src. Datos recientes muy interesantes muestran que inhibir c-Src y FAK simultáneamente, podría ser muy efectivo para promover apoptosis de células de cáncer de colon⁶⁵ y suerge el potencial de estrategias combinadas como terapia del cáncer.

CONCLUSIÓN

c-Src es el primer proto-oncogen descubierto y el mejor estudiado, existe evidencia clara de su participación en las células normales en procesos como proliferación, mantenimiento de los contactos intracelulares normales y motilidad celular. El papel de las

cinasas de la familia Src en el desarrollo y progresión del cáncer aún no se conoce completamente. Cuando se activa por diversos mecanismos, ya sean estimulación por factores de crecimiento o por mutaciones activadoras, c-Src puede producir un programa definido neoplásico que finalmente dará como resultado un fenotipo transformado, con proliferación celular incrementada, invasión y movilidad, así como una adhesión intracelular y de célula-matriz disminuida. Apenas se están empezando a conocer las múltiples vías en las que participan las cinasas de la familia Src, sus diversos sustratos y los productos de la expresión de genes que son regulados por la actividad de estas cinasas. Esto deberá conducir a un mejor entendimiento de cómo las numerosas proteínas que interactúan con c-Src se relacionan entre sí en las vías moleculares que llevan a la transformación y progresión malignas.

Debido a que estas cinasas se encuentran en diversos tipos de tumores sólidos, y que las uniones mecánicas de c-Src para procesar la progresión tumoral se han empezado a entender, se están realizando grandes esfuerzos para descubrir moléculas que tengan como blanco a c-Src en terapias para el cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- Brown MT, Cooper JA. Regulation, substrates and functions of src. *Biochim. Biophys. Acta* 1996; 1287:121–210.
- Manning G, Whyte D, Martinez R, Hunter T, Sudarsanam S. The protein kinase complement of the human genome. *Science* 2002; 298:1912–1934.
- Caenepeel S, Charyczak G, Sudarsanam S, Hunter T. The mouse kinome: discovery and comparative genomics of all mouse protein kinases. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2004; 101:11707–11712.
- Frame MC. Src in cancer: deregulation and consequences for cell behaviour. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1602:114–130.
- Cohen P. Protein kinases—the major drug targets of the twenty-first century. *Nat. Rev. Drug. Discov.* 2002; 1:309–315.
- Hunter T, Sefton BM. Transforming gene product of Rous sarcoma virus phosphorylates tyrosine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1980; 77:1311–1315.
- Parsons SJ, Parsons JT. Src family kinases, key regulators of signal transduction. *Oncogene* 2004; 23:7906–7909.
- Chong YP, Ia KK, Mulhern TD, Cheng HC. Endogenous and synthetic inhibitors of the Src-family protein tyrosine kinases. *Biochim. Biophys. Acta* 2005; 1754:210–220.
- Boggon TJ, Eck MJ. Structure and regulation of Src family kinases. *Oncogene* 2004; 23:7918–7927.
- Koegl M, Zlatkine P, Ley SC, Courtneidge SA, Magee AI. Palmitoylation of multiple Src-family kinases at a homologous N-terminal motif. *Biochem. J.* 1994; 303:749–753.
- Resh MD. Fatty acylation of proteins: new insights into membrane targeting of myristoylated and palmitoylated proteins. *Biochim. Biophys. Acta* 1999; 1451: 1–16.
- Koch C, Anderson D, Moran M, Ellis C, Pawson T. SH2 and SH3 domains: elements that control interactions of cytoplasmic signalling proteins. *Science* 1991; 252:668–674.
- Sicheri F, Moarefi I, Kuriyan J. The crystal structure of the Src family tyrosine kinase Hck. *Nature* 1997; 385:602–609.
- Williams JC, Weijland A, Gonfloni S, Thompson A, Courtneidge SA, Superti-Furga G, Wierenga RK. The 2.35 Å crystal structure of the inactivated form of chicken Src: a dynamic molecule with multiple regulatory interactions. *J. Mol. Biol.* 1997; 274:757–775.
- Xu W, Harrison SC, Eck MJ. Three dimensional structure of the tyrosine kinase c-Src. *Nature* 1997; 385:595–602.
- Smart E, Oppermann H, Czernilofsky AP, Purchio AF, Erikson RL, Bishop JM. Characterization of sites for tyrosine phosphorylation in the transforming protein of Rous sarcoma virus (pp60v-src) and its normal cellular homologue (pp60c-src). *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1981; 78:6013–6017.
- Yeatman TJ. A renaissance for SRC. *Nat Rev Cancer* 2004;4:470–80.
- Frame MC. Newest findings on the oldest oncogene: how activated src does it. *J Cell Sci* 2004;117:989–98.
- Summy JM, Gallick GE. Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:337–58.
- Shah AN, Gallick GE. Src, chemoresistance and epithelial to mesenchymal transition: are they related? *Anticancer Drugs* 2007;18:371–5.
- Avizienyte E, Brunton VG, Fincham VJ, Frame MC. The SRC-induced mesenchymal state in late-stage colon cancer cells. *Cells Tissues Organs* 2005;179:73–80.
- Desgrosellier J, Prevost N, Barnes L, Shattil S, Cheresh D. Disruption of an integrin $\alpha\beta 3$ /c-src complex inhibits $\alpha\beta 3$ -mediated tumor progression and metastasis. In: *Proceedings of the 97th Annual Meeting of the American Association for Cancer Research*, April 14-18, 2007, Los Angeles, California. p. 2186.
- Bolen JB, Veillette A, Schwartz AM, DeSeau V, Rosen N. Activation of pp60c-src protein kinase activity in human colon carcinoma. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:2251–5.
- Maurer GD, Leupold JH, Schewe DM, et al. Analysis of specific transcriptional regulators as early predictors of independent prognostic relevance in resected colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:1123–32.
- Aligayer H, Boyd DD, Heiss MM, Abdalla EK, Curley SA, Gallick GE. Activation of Src kinase in primary colorectal carcinoma: an indicator of poor clinical prognosis. *Cancer* 2002;94:344–51.
- Summy JM, Gallick GE. Src family kinases in tumor progression and metastasis. *Cancer Metastasis Rev* 2003;22:337–58.
- Verbeek BS, Vroom TM, Adriaansen-Slot SS, et al. c-Src protein expression is increased in human breast cancer. An immunohistochemical and biochemical analysis. *J Pathol* 1996;180:383–8.
- van Oijen MG, Rijksen G, ten Broek FW, Slootweg PJ. Overexpression of c-Src in areas of hyperproliferation in head and neck cancer, premalignant lesions and benign mucosal disorders. *J Oral Pathol Med* 1998;27:147–52.

VERTIENTES

29. Thomas SM, Brugge JS. Cellular functions regulated by Src family kinases. *Annu Rev Cell Dev Biol* 1997;13:513–609.
30. Bromann PA, Korkaya H, Courtneidge SA. The interplay between Src family kinases and receptor tyrosine kinases. *Oncogene* 2004;23:7957–68.
31. Blume-Jensen P, Hunter T. Oncogenic kinase signalling. *Nature* 2001;411:355–65.
32. Avizienyte E, Frame MC. Src and FAK signalling controls adhesion fate and the epithelial-to-mesenchymal transition. *Curr Opin Cell Biol* 2005;17:542–7.
33. Roche S, Fumagalli S, Courtneidge SA. Requirement for Src family protein tyrosine kinases in G2 for fibroblast cell division. *Science* 1995; 269:1567–1569.
34. Jones RJ, *et al.* Elevated c-Src is linked to altered cell-matrix adhesion rather than proliferation in KM12C human colorectal cancer cells. *Br. J. Cancer* 2002; 87:1128–1135.
35. Brunton VG, Ozanne BW, Paraskeva C, Frame MC. A role for epidermal growth factor receptor, c-Src and focal adhesion kinase in an *in vitro* model for the progression of colon cancer. *Oncogene* 1997; 14:283–293.
36. Frame MC. Src in cancer: deregulation and consequences for cell behaviour. *Biochim. Biophys. Acta* 2002; 1602:114–130.
37. Irby RB, Yeatman TJ. Role of Src expression and activation in human cancer. *Oncogene* 2000; 19:5636–5642.
38. Talamonti MS, Roh MS, Curley SA, Gallick GE. Increase in activity and level of pp60c-src in progressive stages of human colorectal cancer. *J. Clin. Invest.* 1993; 91:53–60.
39. Weber TK, Steele G, Summerhayes IC. Differential pp60c-src activity in well and poorly differentiated human colon carcinomas and cell lines. *J. Clin. Invest.* 1992; 90:815–821.
40. Maa MC, Leu TH, McCarley DJ, Schatzman RC, Parsons SJ. Potentiation of epidermal growth factor receptor-mediated oncogenesis by c-Src: implications for the etiology of multiple human cancers. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 1995; 92:6981–6985.
41. Mao W, *et al.* Activation of c-Src by receptor tyrosine kinases in human colon cancer cells with high metastatic potential. *Oncogene* 1997; 15:3083–3090.
42. Hynes NE. Tyrosine kinase signalling in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2000; 2:154–157.
43. Wiener JR, *et al.* Activated SRC protein tyrosine kinase is overexpressed in late-stage human ovarian cancers. *Gynecol. Oncol.* 2003; 88:73–79.
44. Masaki T, *et al.* pp60c-src activation in hepatocellular carcinoma of humans and LEC rats. *Hepatology* 1998; 27:1257–1264.
45. Masaki T, *et al.* Reduced C-terminal Src kinase (Csk) activities in hepatocellular carcinoma. *Hepatology* 1999; 29:379–384.
46. Cam WR, *et al.* Reduced C-terminal Src kinase activity is correlated inversely with pp60(c-src) activity in colorectal carcinoma. *Cancer* 2001; 92:61–70.
47. Jacobs G, Rubsamen H. Expression of pp60C-src protein kinase in adult and fetal human tissue: High activities in some sarcomas and mammary carcinomas. *Cancer Res.* 1983; 43:1696-1702.
48. Rosen N, Bolen JB, Schwartz AM, Cohen P, DeSeau V, Israel MA. Analysis of pp60C-src protein kinase activity in human tumor cell lines and tissues. *J. Biol Chem.* 1986; 261:13754-13759.
49. Lehrer S, O'Shaughnessy J, Song HK, Levine E, Savoretti P, Dalton J, Lipsztein R, Kalnicki S, Bloomer WD. Activity of pp60c-src protein kinase in human breast cancer. *Mt Sinai J Med.* 1989; 56:83-85.
50. Koster A, Landgraf S, Leipold A, Sachse R, Gebhart E, Tulusan AH, Ronay G, Schmidt C, Dingermann T. Expression of oncogenes in human breast cancer specimens. *Anticancer Res.* 1991; 11:193-201.
51. Ottenhoff-Kalff AE, Rijkse g, van Beurden EA, Hennipman A, Michels AA, Staal GE. Characterization of protein tyrosine kinases from human breast cancer: involvement of the c-src oncogene product. *Cancer Res.* 1992; 52:4773-4778.
52. Verbeek BS, Vroom TM, Adriaansen-Slot SS, Ottenhoff-Kalff AE, Geertzerna JG, Hennipman A, Rijkse G. c-Src protein expression is increased in human breast cancer. An immunohistochemical and biochemical analysis. *J Pathol.* 1996; 180:383-388.
53. Reissig D, Clement J, Sanger J, Berndt A, Kosmehl H, Bohmer FD. Elevated activity and expression of Src family kinases in human breast carcinoma tissue versus matched non-tumor tissue. *J. Cancer Res Clin Oncol.* 2001; 127:226-230.
54. Biscardi JS, Ishizawar RC, Silva CM, Parsons SJ. Tyrosine kinase signaling in breast cancer: epidermal growth factor receptor and c-Src interactions in breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2000; 2:203-210.
55. Alonso G, Koegl M., Mazurenko N, Courtneidge SA. Sequence requirements for binding of Src family tyrosine kinases to activated growth factor receptors. *J. Biol. Chem.* 1995; 270:9840-9848.
56. Courtneidge SA, Dhand R, Pilat D, Twamley GM, Waterfield MD, Roussel MF. Activation of Src family kinases by colony stimulating factor-1 and their association with its receptor. *EMBO J.* 1993; 12:943-950.
57. Kypta RM, Goldberg Y, Ulug ET, Courtneidge SA. Association between the PDGF receptor and members of the src family kinases. *Cell.* 1990; 62:481-492.
58. Mori S, Ronnstrand L, Yokote K, Engstrom A, Courtneidge SA, Glaesson-Welsh L, Heldin CH. Identification of two juxtamembrane autophosphorylation sites in the PDGF beta receptor: involvement in the interaction with Src family tyrosine kinases. *Embo J.* 1993; 12:2257-2264.
59. Twamley GM, Kypta RM, Hall B, Courtneidge SA. Association of Fyn with the activated platelet-derived growth factor receptor: requirements for binding and phosphorylation. *Oncogene.* 1992; 7:1893-1901.
60. Egan C, Pang A, Durda D, Cheng HC, Wang JH, Fujita DJ. Activation of Src in human breast tumor cell lines: elevated levels of phosphotyrosine phosphatase activity that preferentially recognizes the Src carboxy terminal negative regulatory tyrosine 530. *Oncogene.* 1999; 18:1227-1237.
61. Bjorge JD, Pang A, Fujita DJ. Identification of protein tyrosine phosphatase 1B as the major tyrosine phosphatase activity capable

SOTO CRUZ I: Proteínas cinasas de la familia Src en el desarrollo del cáncer

of dephosphorylating and activating c-Src in several human breast cancer cell lines, *J. Biol Chem.* 2000; **275**:41439-41446.

62. Golas, J. M. *et al.* SKI-606, a 4-anilino-3-quinolinecarbonitrile dual inhibitor of Src and Abl kinases, is a potent antiproliferative agent against chronic myelogenous leukemia cells in culture and causes regression of K562 xenografts in nude mice. *Cancer Res.* 2003; **63**: 375–381.

63. Shakespeare, W. C. *et al.* Novel bone-targeted Src tyrosine kinase

inhibitor drug discovery. *Curr. Opin. Drug Discov. Devel.* 2003; **6**: 729–741.

64. Avizienyte, E. *et al.* Src-induced de-regulation of E-cadherin in colon cancer cells requires integrin signalling. *Nature Cell Biol.* 2002; **4**: 632–638.

65. Golubovskaya, V. M. *et al.* Simultaneous inhibition of focal adhesion kinase and SRC enhances detachment and apoptosis in colon cancer cell lines. *Mol. Cancer Res.* 2003; **1**: 755–764.