



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE QUÍMICA

**PROTEÍNAS RAC/PAK COMO POSIBLE BLANCO TERAPÉUTICO PARA
MELANOMA CUTÁNEO**

TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

PRESENTA

Nancy Ibarra Martínez

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX., 2021





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO:

PRESIDENTE: DR. JOSÉ PEDRAZA CHAVERRI
VOCAL: M. EN C. SANDRA MARÍA CENTENO LLANOS
SECRETARIO: DRA. DANIELA ARAIZA OLIVERA TORO
1ER SUPLENTE: DR. MANUEL GUTIÉRREZ AGUILAR
2DO SUPLENTE: DRA. MARÍA DEL CONSUELO RAMOS PLATA

SITIO DONDE SE DESARROLLÓ EL TEMA: LABORATORIO DE BIOMACROMOLÉCULAS 1, INSTITUTO DE QUÍMICA, UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

ASESOR DEL TEMA: DRA. DANIELA ARAIZA OLIVERA TORO

SUSTENTANTE (S): NANCY IBARRA MARTÍNEZ

CONTENIDO

ÍNDICE DE ABREVIATURAS.....	I
LISTA DE FIGURAS.....	III
LISTA DE GRÁFICAS.....	IV
RESUMEN.....	V
I. INTRODUCCIÓN.....	1
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	2
II. OBJETIVOS.....	2
HIPÓTESIS.....	3
CAPÍTULO 1. CÁNCER.....	4
1.1 CARCINOGENÉISIS.....	4
1.2 HIPERPLASIA Y DISPLASIA, PRIMER SEÑAL DE CÁNCER.....	5
2.1 EN EL MUNDO.....	6
2.2 EN MÉXICO.....	8
CAPÍTULO 3. MELANOMA.....	9
3.1 EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO Y EL MUNDO.....	10
3.2 CLASIFICACIÓN DE MELANOMA.....	11
3.2.1 MELANOMA DE EXTENSIÓN SUPERFICIAL.....	11
3.2.2 MELANOMA NODULAR.....	12
3.2.3 MELANOMA LENTIGO MALIGNO.....	12
3.2.4 MELANOMA LENTIGINOSO ACRAL.....	12
3.3 FACTORES DE RIESGO.....	14
3.3.1 LUNARES, NEVUS DISPLÁSICOS Y MELANOMA.....	14
3.4 VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ALTERADAS EN MELANOMA CUTÁNEO.....	17
3.5 DIAGNÓSTICO.....	20
3.5.1 BIOPSIA INCISIONAL.....	20
3.5.2 BIOPSIA ESCISIONAL.....	20
3.6 PREVENCIÓN.....	20
3.7 TRATAMIENTOS CONVENCIONALES.....	21
3.7.1 QUIMIOTERAPIA.....	21
3.7.2 RADIOTERAPIA.....	21
3.7.3 TERAPIA DIRIGIDA.....	22
CAPÍTULO 4. TERAPIAS DIRIGIDAS COMO TRATAMIENTO PARA EL MELANOMA CUTÁNEO.....	22

4.1 INHIBIDORES DE B-RAF	22
4.2 INHIBIDORES DE MEK	23
4.3 INHIBIDORES DE N-RAS	24
CAPÍTULO 5. CINASAS RAC/PAK COMO NUEVA TERAPIA DIRIGIDA	24
5.1 MUTACIONES EN LAS PROTEÍNAS RAC/PAK DESENCADENANTES DE MELANOMA.....	24
5.2 RAC/PAK Y SU PAPEL EN EL MELANOMA	26
5.3 INHIBIDORES DE PAK.....	28
5.3.1.1 PF-3758309.....	28
5.3.1.2 IPA-3	29
5.3.1.3 INHIBIDORES COMPETITIVOS DE ATP.....	30
5.3.1.4 FRAX 486.....	30
5.3.1.5 FRAX-597	30
5.3.1.6 FRAX-1036	30
III. DISCUSIÓN.....	32
IV. CONCLUSIONES	34
IV. BIBLIOGRAFÍA	35

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

DNA	Ácido desoxirribonucleico
AID	Dominio de auto inhibición (<i>auto-inhibitory domain</i>)
AKT	Proteína cinasa B (<i>protein kinase B</i>)
ATP	Adenosín trifosfato
Cdc42	Ciclo de división celular 42 (<i>Cell division cycle 42</i>)
EC ₅₀	Concentración efectiva media
EGF	Factor de crecimiento epidérmico (<i>Epidermal growth factor</i>)
EGFR	Receptor de factor de crecimiento epidérmico (<i>Epidermal growth factor receptor</i>)
ERK	Cinasa regulada por señales extracelulares (<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>)
FAK	Cinasa de adhesión focal (<i>Focal adhesion kinase</i>)
FDA	Administración de alimentos y medicamentos (<i>Food and Drugs Administration</i>)
GEF	Factor intercambiador de nucleótidos de guanina (Guanine nucleotide exchange factor)
Grb-2	Proteína de unión al receptor de factor de crecimiento-2 (<i>Growth factor receptor-bound protein 2</i>)
GDP	Guanosín difosfato
GTP	Guanosín trifosfato
GTPasa	Guanosina trifosfatasa
hERG	Gen humano relacionado con el éter (<i>Human ether-a-go-go related gene</i>)
H-RAS	Oncogen homologo viral de sarcoma de rata Harvey (Harvey rat sarcoma viral oncogene homolog)
IC ₅₀	Concentración inhibitoria media
INCan	Instituto Nacional de Cancerología
JNK	Cinasa N-terminal de c-Jun (<i>c-Jun N-terminal kinase</i>)
KD	Dominio cinasa C-terminal (Kinase Domain)
Ki	Constante de disociación
K-RAS	Oncogen homologo viral de sarcoma 2 de rata Kirsten (Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homolog)

MAPK	Cinasas activadas por mitógenos (<i>Mitogen activated protein kinase</i>)
MES	Melanoma de extensión superficial
MEK	Cinasa de MAPK/ERK (<i>MAPK/ERK kinase</i>)
MLM	Melanoma lentigo maligno
MLA	Melanoma lentiginoso acral
MN	Melanoma nodular
μM	Micromolar
N-RAS	Oncogen homologo viral de Neuroblastoma (<i>Neuroblastoma RAS viral oncogene homolog</i>)
nM	Nanomolar
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAK	Cinasa activada por p-21 (<i>p-21 activated kinase</i>)
PBD	Dominio de unión a p-21 (<i>p21-binding domain</i>)
PDGF	Factor de crecimiento derivado de plaquetas (<i>Platelet-derived growth factor</i>)
PI3K	Fosfatidilinositol-3-cinasa (<i>Phosphatidylinositol 3-kinase</i>)
PIP3	Fosfatidilinositol (3,4,5)-trifosfato (<i>Phosphatidylinositol 3,4,5</i>)
PTEN	Homólogo de fosfatasa y tensina (<i>Phosphatase and tensin homolog</i>)
pKa	Constante de disociación ácida.
PKC	Proteína cinasa C (<i>Protein Kinase C</i>)
Rac	Sustrato de la toxina botulínica C3 relacionado con Ras (<i>Ras-related C3 botulinum toxin substrate</i>)
RAF	Fibrosarcoma rápidamente acelerado (<i>Rapidly accelerated fibrosarcoma</i>)
RAS	Sarcoma de rata (<i>Rat sarcoma</i>)
Rho	Familia homóloga a Ras (<i>Ras homolog family</i>)
RTK	Receptores tirosina-cinasa (<i>Receptor tyrosine-kinase</i>)
SOS	Hijo Séptimo (<i>Son of sevenless</i>)
Src	Tirosina-cinasa sarcoma (<i>Sarcoma tyrosine-kinase</i>)
STAT	Transductor de señal y activador de transcripción (<i>Signal transducer and activator of transcription</i>)
UV	Radiación ultravioleta

LISTA DE FIGURAS

	Página
Figura 1 Proceso de carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión. Adaptada de Burgio & Migliore, 2014.	5
Figura 2 Los melanocitos se encuentran en la capa de las células basales. Tomada de National Cancer Institute, 2019(b).	10
Figura 3 Paciente con Melanoma Extensión superficial (1). Paciente con Melanoma Nodular (2). Paciente con Melanoma Lentigo Maligno: lesión asimétrica con tonalidades azules (3). Paciente con Melanoma Lentiginoso Acral en la parte posterior del pie (4). Adaptado de Pimentel <i>et al.</i> , 2001.	13
Figura 4 La autoexploración basada en la regla “ABCDE” puede ayudar a un diagnóstico temprano. Adaptada de H. Ward y <i>et al.</i> , 2017.	16
Figura 5 Vía de señalización de MAPK. La activación crónica de RAS se encuentra en aproximadamente 30% de todos los cánceres humanos. Adaptado de Zhou, 2016.	18
Figura 6 Vías de señalización canónicas de MAPK y PI3K-AKT. Adaptada de Chudnovsky <i>et al.</i> , 2005.	19
Figura 7 Entrecruzamiento entre Rac y PAK. Adaptada de Araiza-Olivera <i>et al.</i> , 2018.	25
Figura 8 Activación de PAK del grupo I. Adaptada de Senapedis <i>et al.</i> , 2016	27
Figura 9 PF-3758309 es un inhibidor de pirrolopirazol potente (1). IPA-3 compuesto selectivo y covalente de PAK1 dirigido a su dominio autorregulador (2). Adaptada de Chemical Probes , s.f.	30
Figura 10 El grupo 5-amino-1,3-dioxanilo le proporciona a G-5555 una reducción en sus valores pKa y lipofilidad, esto le confiere capacidades farmacocinéticas mejoradas, así como el aumento de su selectividad por la cinasa PAK. Adaptada de Ndubaku <i>et al.</i> , 2015.	32

LISTA DE GRÁFICAS

		Página
Gráfica	Número estimado de casos de incidencia y decesos a nivel mundial	7
1.	en el 2018 para todos los tipos de cáncer en ambos sexos y todas las edades. Adaptado de International Agency of Research Cancer, 2018(a).	
Gráfica	Número estimado de casos de incidencia y decesos a nivel mundial	11
2.	en el 2018 para melanoma en ambos sexos y todas las edades. Adaptado de International Agency for Research on Cancer, 2018(b).	

Resumen

El melanoma es el tipo de cáncer de piel más agresivo, se caracteriza por su rápido proceso de metástasis. Actualmente el esquema de tratamiento para melanoma aún es escaso, pues se presenta resistencia a la mayoría de los tratamientos, por esta razón la comunidad científica está sumamente interesada en hallar un tratamiento eficaz para este padecimiento y así poder brindar una mayor esperanza de vida a las personas que padecen este tipo de cáncer.

Hoy en día el conocimiento de las vías de señalización involucradas en el desarrollo del melanoma ha permitido el desarrollo de nuevas terapias para estos pacientes con la finalidad de determinar un esquema de tratamiento óptimo en el manejo de esta enfermedad.

En la presente revisión bibliográfica se mencionan las opciones terapéuticas dirigidas actuales, realizando énfasis en las terapias que tienen como blanco las proteínas Rac/PAK.

I. INTRODUCCIÓN

El melanoma cutáneo es una neoplasia maligna y letal derivada de los melanocitos, los cuales se encuentran en la capa basal de la epidermis (Martínez-Jáñez, 2017). El desarrollo de melanoma está asociado estrechamente a diversos factores como la exposición prolongada a la radiación ultravioleta (UV), edad, predisposición genética, presencia de múltiples nevos, alto índice de masa corporal, entre otros. (Hawryluk & Tsao, 2014).

Gran parte de los melanomas derivan de mutaciones genéticas en el gen de fibrosarcoma rápidamente acelerado (*Rapidly accelerated fibrosarcoma*, por sus siglas en inglés) *B-RAF*, cuyo producto proteico es señalizador de la vía proteína cinasa activada por mitógeno (MAPK, por sus siglas en inglés) la cual se encuentra desregulada en la mayoría de los cánceres. Existen diversos fármacos que hacen frente a este tipo de melanoma como el Vemurafenib, cuyo blanco es la proteína *B-RAF* mutada; sin embargo, se ha documentado la presencia de resistencia a los seis meses del tratamiento (Ayala-Cortés *et al.*, 2014), por lo que hoy en día existen investigaciones científicas enfocadas en la búsqueda de nuevos blancos y moléculas que prolonguen el tiempo de vida del paciente.

Recientemente se ha descrito a la proteína Sustrato de la toxina botulínica C3 relacionado con Ras (Rac, por sus siglas en inglés) como un sello distintivo de cáncer, pues se ha demostrado que desencadena eventos tumorigénicos y metastásicos. La proteína Rac1 está asociada a estos eventos ya que activa río abajo a la proteína Cinasa activada por p-21 (PAK, por sus siglas en inglés) la cual es una cinasa de serina-treonina encargada de regular diversos procesos celulares (Araiza-Olivera *et al.*, 2018), por lo que la desregulación en estas proteínas promueve la proliferación desmesurada de melanocitos. Por lo anterior, PAK podría resultar en un blanco terapéutico novedoso, permitiendo a su vez la inhibición de otras vías de señalización río abajo, dado su entrecruzamiento con las mismas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El melanoma cutáneo es un tipo de cáncer para el cual no existen terapias eficaces, es decir, sin recidiva. El conocimiento de las vías de señalización involucradas en el melanoma es una pieza clave en el desarrollo de futuras terapias.

II. OBJETIVOS

1. OBJETIVO GENERAL

- Realizar una búsqueda bibliográfica sobre nuevas moléculas, cuyo blanco terapéutico es la proteína PAK del grupo 1, en el melanoma cutáneo derivado de mutaciones en la vía de MAPK.

2. OBJETIVOS PARTICULARES

- Conocer la sintomatología, desarrollo, detección e impacto del melanoma cutáneo en el mundo y en México.
- Explicar la importancia del papel que desempeña Rac/PAK en el melanoma cutáneo.
- Describir los nuevos fármacos que utilizan como blanco la proteína PAK del grupo 1 en el melanoma cutáneo y su repuesta terapéutica.

HIPÓTESIS

El melanoma representa un problema de salud mundial, el comprender las vías de señalización relacionadas a este padecimiento permitirá identificar proteínas fundamentales para ser usadas como blancos específicos, y diseñar nuevas moléculas para el tratamiento a este tipo de cáncer.

CAPÍTULO 1. CÁNCER

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define al cáncer como un proceso de crecimiento desregularizado de las células, el cual puede iniciar en cualquier parte del cuerpo y diseminarse fácilmente a otras regiones del organismo (Organización Mundial de la Salud, 2020).

Este padecimiento se caracteriza por alteraciones en el genoma, generalmente de origen genético aunque también pueden ocurrir espontáneamente, principalmente por la acción oxidante mediada por especies reactivas, sin embargo, también intervienen otros factores extrínsecos estos pueden ser físicos, químicos y biológicos, los cuales son responsables de mutaciones afectando directamente la homeostasis celular (García-San-Juan *et al.*, 2018).

Estas mutaciones dan como resultado una la activación de proto-oncogenes lo que conlleva a la generación de un oncogen, el cual posteriormente promueve el crecimiento y división celular desmesurado, estas mutaciones posteriormente ocasionan que las células se vuelvan malignas (National Cancer Institute, 2015)(a).

Las alteraciones genéticas son específicas de cada tipo de tumor, aunque han mostrado tener características comunes. Las mutaciones somáticas se encuentran presentes en las células tumorales y las mutaciones germinales son mutaciones hereditarias que existen en todas las células del cuerpo.

1.1 CARCINOGENESIS

La carcinogénesis es un proceso que se desarrolla en tres etapas: iniciación, promoción y progresión (**Figura 1**). En la primera etapa (iniciación), las células han desarrollado mutaciones, las cuales suelen ser revertidas por genes reparadores de DNA, sin embargo, en ocasiones no todas las mutaciones son reparadas a tiempo, principalmente cuando las células se encuentran en fase proliferativa, por lo tanto la cantidad de células con material genético dañado aumentara. Este daño celular puede ser reversible por medio de apoptosis, en el caso contrario las células comenzarán a expresar la información génica, lo que ocasiona que células pre-

neoplásicas se conviertan células neoplásicas, esta transformación maligna se denomina promoción.

Finalmente la última etapa de este proceso (progresión) se caracteriza por ser irreversible, aquí se expresan los fenotipos malignos que tienen origen genético o epigenético. La inestabilidad genética, metabólica y la capacidad de invadir tejidos son otras características importantes de la progresión. Sin embargo, el proceso metastásico es aún más complejo ya que se requiere de una serie de mecanismos como, degradación de matriz celular, angiogénesis y proliferación descontrolada en otras regiones del cuerpo (Martín de Civetta & Domingo-Civetta, 2011; Tanaka *et al.*, 2013).

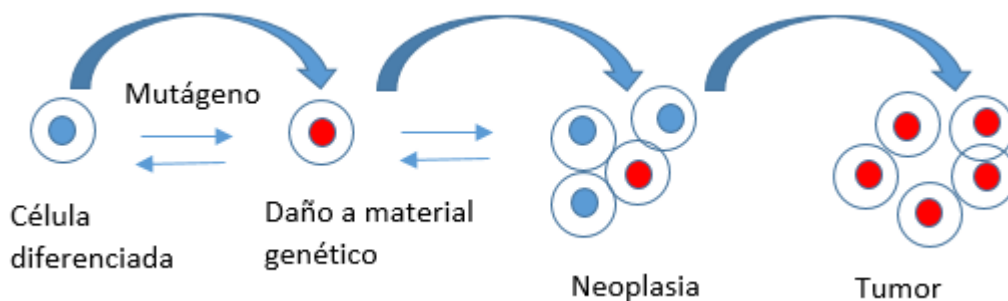


Figura 1. Proceso de carcinogénesis: iniciación, promoción y progresión. Adaptada de Burgio & Migliore, 2014.

1.2 HIPERPLASIA Y DISPLASIA, PRIMER SEÑAL DE CÁNCER.

El aumento incontrolado de células malignas tiene como resultado el incremento del órgano donde estas se encuentran, a este fenómeno se le denomina hiperplasia. Cuando la hiperplasia ha avanzado hacia un estado más grave se le denomina displasia, donde las células sufren alteraciones morfológicas, por lo tanto el tejido y el órgano se ven afectados. Desafortunadamente cuando las células se encuentran en esta situación, es decir, poco diferenciadas, el riesgo de desarrollar cáncer en el órgano comprometido aumenta considerablemente.

La displasia es un proceso reversible en algunos casos, sin embargo, en ocasiones puede necesitar de tratamiento y vigilancia por profesionales de la salud.

Por otro lado, en el carcinoma *in situ*, o displasia severa, las células malignas se mantienen en el tejido originario por lo que no invaden otros tejidos, a pesar de esto se debe planificar un tratamiento, ya que posteriormente se puede desarrollar cáncer (National Cancer Institute, 2015)(a).

CAPÍTULO 2. EPIDEMIOLOGÍA

2.1 EN EL MUNDO

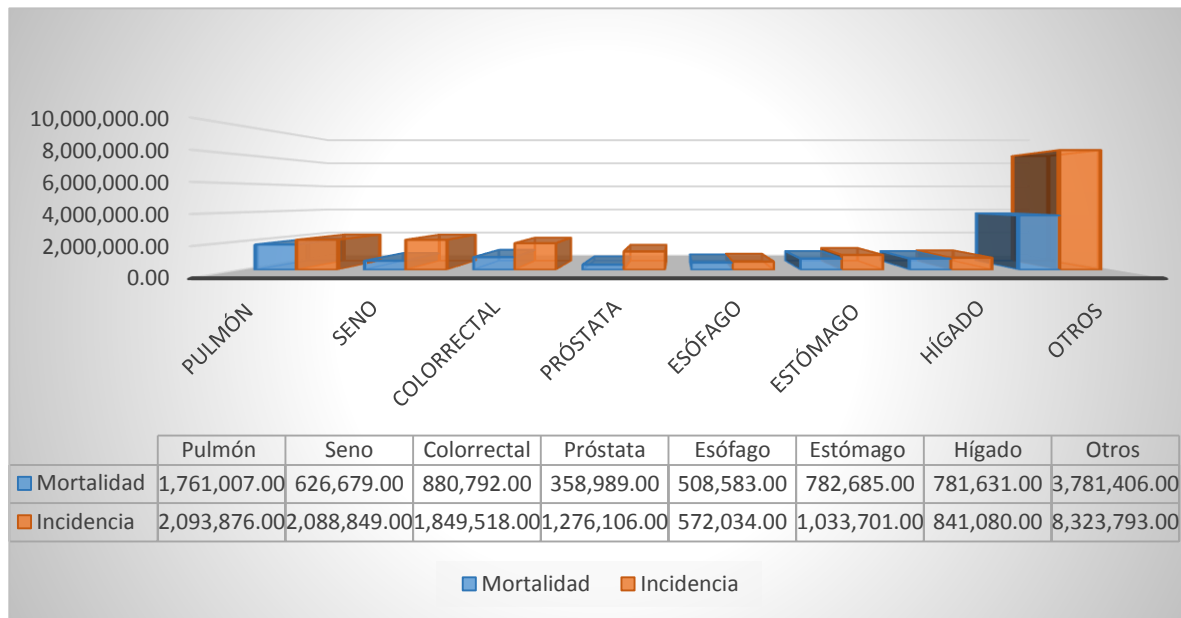
En el 2015 el cáncer fue la primera o segunda causa de decesos en 91 de 172 países mientras que en otros 22 países es la tercera o cuarta causa, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Bray *et al.*, 2018).

A pesar de las cifras desalentadoras, gracias a las campañas de concientización y a la detección temprana se han evitado 1.7 millones de muertes, es decir, un 23% hasta el año 2012 (L. Siegel *et al.*, 2016). En el año 2018, Europa representó el 23.4% de casos nuevos y el 20.3% de decesos por cáncer a nivel mundial, mientras que el continente Americano representó 21% de incidencia y 14.3% de mortalidad. En otras regiones del mundo como África y Asia el número de muertes debido a cáncer es mayor 57.3% y 7.3% respectivamente a diferencia de la incidencia 48.4% y 5.8% respectivamente, como resultado de la distribución de los tipos de cáncer. Finalmente en Oceanía se registran mayor número de casos nuevos (1.4%) respecto a los decesos (0.73%) (Bray *et al.*, 2018).

Hasta el año 2018, han prevalecido con mayor incidencia tres tipos de cáncer a nivel mundial (**Gráfica 1**), estos son: pulmón, seno y colorrectal, el cáncer de pulmón y seno representan aproximadamente 4.2 millones de casos nuevos (23.2%), mientras que el cáncer colorrectal 1.8 millones de casos (10.2%), siendo el tercero más diagnosticado, seguido del cáncer de próstata que contribuye con 1.3 millones de casos (7.1%) y en quinto lugar el cáncer de estómago 1.0 millón de casos (5.7%)

En términos de mortalidad el cáncer de pulmón ocupa el primer lugar con 1.8 millones de muertes (18.4%), seguido por el cáncer colorrectal 881 000 muertes (9.2%), cáncer de estómago 783 000 muertes (8.2%) y cáncer de hígado 782 000 muertes (8.2%) finalmente el quinto lugar lo ocupa el cáncer de seno responsable de 627 000 muertes (6.6%), la mortalidad de este último tipo de cáncer ha disminuido en países desarrollados gracias a la detección temprana en los pacientes (International Agency of Research Cancer, 2018)(a).

Grafica 1. Cáncer en el mundo



Gráfica 1. Número estimado de casos de incidencia y decesos a nivel mundial en el 2018 para todos los tipos de cáncer en ambos sexos y todas las edades. Adaptado de International Agency of Research Cancer, 2018(a).

2.2 EN MÉXICO

En 2017, las enfermedades cardíacas fueron las principales responsables de decesos en la población mexicana (20.1%), en segundo lugar la diabetes (15.2%) y el cáncer representó el tercer lugar (12%)(Instituto Nacional de Estadística y Geografía, 2018). Tan solo en el año 2018 se registraron 190 667 nuevos casos de los cuales 85 616 se presentaron en hombres y 105 051 en mujeres, de estos casos 83 476 finalizaron en decesos de los cuales 40 509 se presentaron en hombres y 42 967 en mujeres (International Agency for Research on Cancer, 2018)(b).

Entre los años 2000 y 2013 el cáncer de pulmón se posiciono como el principal tipo de cáncer en la población mexicana seguido de cáncer gástrico, cáncer de hígado, cáncer de próstata, cáncer de seno y cáncer cervicouterino. En el año 2018 los tipos de cáncer más frecuentes fueron: cáncer de seno, próstata, colorrectal, tiroides y cervicouterino(Mohar-Betancourt *et al.*, 2017; International Agency for Research on Cancer, 2018)(b).

La prevalencia de cáncer en México se ha asociado a diversos factores como: el abuso de bebidas alcohólicas, el tabaquismo, el sedentarismo, el sobrepeso y la obesidad. A pesar de esto, la tasa de mortalidad en nuestro país representa solamente un 13%, lo que no resulta alarmante en comparación con otros países como Estados Unidos de América (23%), Reino Unido (29%) y Alemania (28%) o con otros países de América Latina. Particularmente en México, prevalecen el cáncer de próstata y el cáncer de seno en comparación de otros tipos, pues la población no dimensiona el riesgo de este padecimiento, es decir, no actúa en la prevención de estos tipos de cáncer lo que resulta en mayor número decesos para quienes los padecen (Mohar-Betancourt *et al.*, 2017).

El Instituto Nacional de Cancerología (INCan) considera que las elevadas cifras de muertes por cáncer se deben a los diagnósticos tardíos, pues el 60% de los casos de cáncer en México son detectados en etapas avanzadas (Sociedad Mexicana de Oncología, 2016).

Acelerar el progreso contra el cáncer requiere tanto de una mayor inversión nacional en la investigación del cáncer, como la aplicación del conocimiento existente sobre control del cáncer en todos los segmentos de la población.

CAPÍTULO 3. MELANOMA

Dentro de la capa basal de la epidermis se encuentran los melanocitos (**Figura 2**), estos están encargados de la producción de melanina como respuesta a la exposición solar, proveyendo color a la piel y protegiéndola de los rayos UV, por lo que la síntesis de melanina se considera un mecanismo de defensa de nuestro cuerpo, pues se ha demostrado que participa en la prevención de la generación de radicales libres inestables que pueden dañar los componentes celulares. Cuando existe una neoplasia maligna en los melanocitos, ésta conduce al desarrollo de melanoma (Casariego & Baudo, 2004).

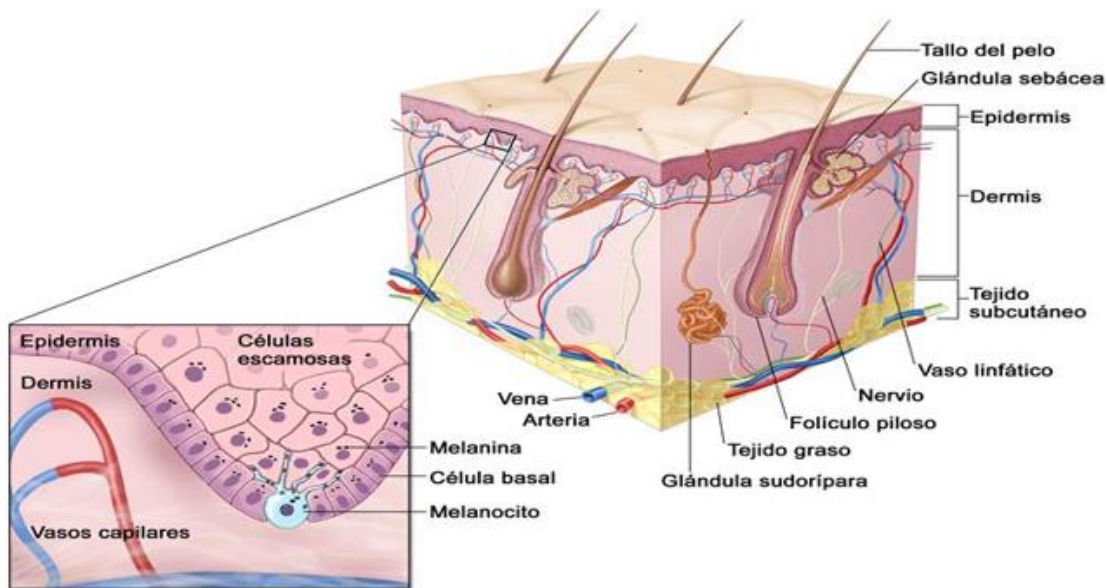


Figura 2. Los melanocitos se encuentran en la capa de las células basales. Tomada de National Cancer Institute, 2019(b).

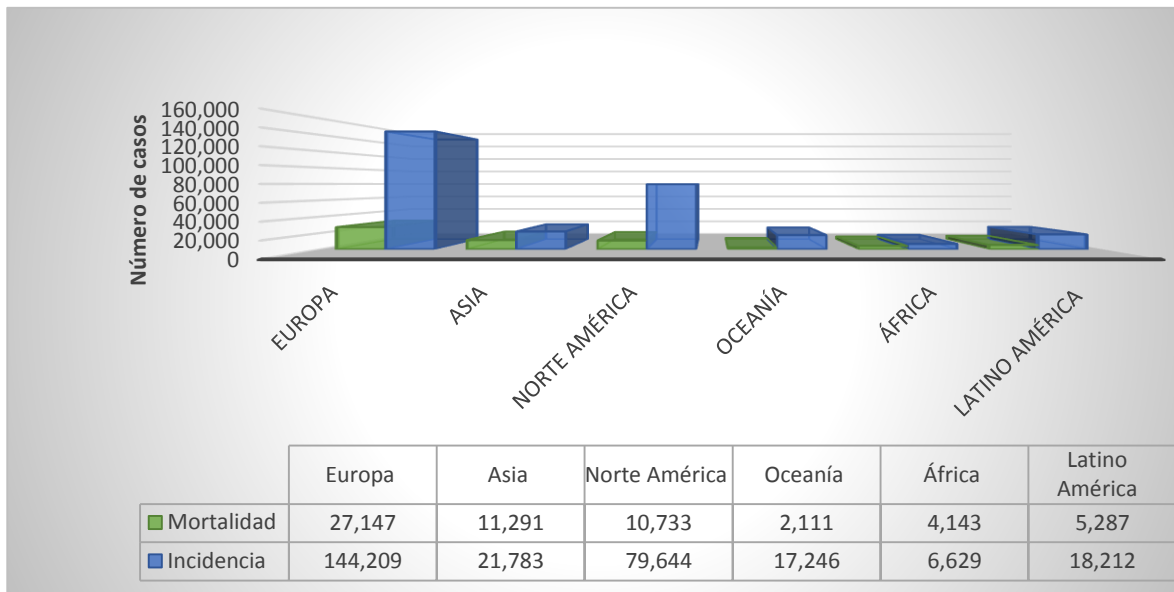
Cuando existe exposición prolongada a la radiación UV, principalmente UV-B, se desarrollan mutaciones genéticas que activan oncogenes, inactivan genes supresores de tumores y dañan los mecanismos de reparación del ácido desoxirribonucleico (DNA). Estos procesos generan la proliferación descontrolada, resistencia a la muerte celular y evasión de señales supresoras de crecimiento de los melanocitos (Sample & He, 2017). El melanoma aparece principalmente en la piel en el 95% de los casos, aunque también puede desarrollarse en mucosas (boca, labios, tubo digestivo y genitales), retina o meninges. Desafortunadamente existen melanomas ocultos (3%), estos casos se caracterizan por presentar metástasis sin desarrollar un tumor primario (Martínez-Jáñez, 2017).

3.1 EPIDEMIOLOGÍA EN MÉXICO Y EL MUNDO

En México, la incidencia de melanoma en las últimas décadas ha incrementado considerablemente. La Clínica de Melanoma del Instituto Nacional de Cancerología (INCan) informó que para el año 2016 los casos de melanoma incrementaron con respecto a años anteriores (Alfaro-Sánchez *et al.*, 2016). De los 3 079 nuevos casos registrados en 2018, 734 acabaron en decesos ocasionando el 0.88% de muertes por melanoma (International Agency for Research on Cancer, 2018)(c).

El panorama mundial tampoco se ha observado favorable, pues los casos de melanoma continúan en aumento. De acuerdo con la OMS, se estima que cada año se producen en el mundo alrededor de 287 723 nuevos casos de melanoma maligno (**Gráfica 2**) de los cuales, aproximadamente el 20% de los pacientes fallecerá (International Agency for Research on Cancer, 2018)(d).

Gráfica 2. Melanoma en el mundo



Gráfica 2. Número estimado de casos de incidencia y decesos a nivel mundial en el 2018 para melanoma en ambos sexos y todas las edades. Adaptado de International Agency for Research on Cancer, 2018(b).

3.2 CLASIFICACIÓN DE MELANOMA

3.2.1 Melanoma de extensión superficial (MES): Las células malignas se encuentran limitadas en la epidermis. Este tipo de melanoma es diagnosticable sólo cuando la fase de crecimiento radial es visible para su identificación. Estas lesiones son planas o con una elevación apenas perceptible, con bordes irregulares y una variación de colores. Cuando el melanoma ha avanzado, se desarrolla un crecimiento vertical del tumor (**Figura 3.1**) y se aprecian áreas papulosas, nodulares o tumorales sobre las máculas (Lozano , 2004). Este tipo de melanoma evoluciona entre 1 y 5 años.

En nuestro país representa el 7-20% de los casos mientras que mundialmente representa el 70%(Gutiérrez-Vidrio & Cortés-Lozano, 2007).

3.2.2 Melanoma nodular (MN): Este melanoma se caracteriza por desarrollar un crecimiento vertical sin presentar fase radial, esto le confiere más agresividad en comparación con otros, (Linares *et al.*, 2015) por lo que crece en profundidad más rápidamente que en anchura, en etapas tempranas las lesiones pueden confundirse con hematomas. Conforme la lesión avanza adquiere color azul negrozco, violeta o rojo, aspecto blando y nodular, puede ulcerarse y posteriormente presentar sangrado (**Figura 3.2**). Presenta una fase de crecimiento corto, entre 6 y 18 meses (Tsaao *et al.*, 2012), además de realizar metástasis con facilidad. Es el tipo más frecuente en la población mexicana lo que representa el 35% de los casos y mundialmente comprende del 15-30% (Gutiérrez-Vidrio & Cortés-Lozano, 2007).

3.2.3 Melanoma lentigo maligno (MLM): Las lesiones de este tipo de melanoma se presentan recurrentemente en áreas expuestas al sol (cara, cuello, antebrazos y manos), estas lesiones se visualizan como una mácula asimétrica de color marrón oscuro, negro o azul, pequeña y plana, con bordes irregulares que posteriormente presenta cambios de coloración y tamaño. Este representa 5% de los casos de melanoma a nivel mundial (**Figura 3.3**).

3.2.4 Melanoma lentiginoso acral (MLA): Es uno de los subtipos menos comunes. Representa del 5-10% a nivel mundial, con mayor incidencia en la población afrodescendiente y oriental. Las lesiones aparecen con mayor frecuencia en las zonas palmar, plantar y subungueal (Casariego & Baudo , 2004)(**Figura 3.4**). Generalmente lo padecen personas de edad avanzada, con una edad media de 65 años y su período de evolución oscila de 2 a 2.5 años. En México representa del 24-31%, mientras que a nivel mundial 8% (Gutiérrez-Vidrio & Cortés-Lozano, 2007).



Figura 3. Paciente con Melanoma Extensión superficial (1). Paciente con Melanoma Nodular (2). Paciente con Melanoma Lentigo Maligno: lesión asimétrica con tonalidades azules (3). Paciente con Melanoma Lentiginoso Acral en la parte posterior del pie (4). Adaptado de Pimentel *et al.*, 2001.

Por lo anteriormente mencionado se considera el subtipo de mayor prevalencia en nuestro país, afectando principalmente a mujeres (60.1%). Estos dos subtipos de melanoma tienen mayor incidencia en México en comparación con países europeos y Estados Unidos. Actualmente esto se ha atribuido al tipo de piel y genética de la población (Lino-Silva *et al.*, 2016).

Desafortunadamente, el MLA resulta en un peor diagnóstico comparado con los otros tipos de melanoma.

Existen otros subtipos de melanoma menos frecuentes, estos son:

Subtipo	Localización	Características
Mucosas (Ballester-Sánchez <i>et al.</i> , 2015).	Genitales, tubo digestivo, oral y conjuntiva.	Lesiones con bordes irregulares y sangrantes.
Desmoplásico (Martínez-Jáñez, 2017).	Cabeza y cuello	Tumores profundos y fibrosos
Ocular (National Cancer Institute, 2019)(c).	Coroides, cuerpo ciliar e iris	Lesiones de color negruzco.
Amelánico (De la Fuente-García & Ocampo-Candiani, 2010).	Extremidades	Lesiones carentes de pigmento, posteriormente se desarrolla un tumor rosado.

3.3 FACTORES DE RIESGO

Existen diferentes factores de riesgo que incrementa la susceptibilidad de una persona para desarrollar melanoma, estos frecuentemente están relacionados a predisposición genética, estrés ambiental, antecedentes familiares, , tener múltiples nevus atípicos en el cuerpo, inmunosupresión y exposición solar prolongada(American Cancer Society, 2019 (a); Miller & Mihm, 2006). Particularmente en México la supervivencia de estos pacientes es baja debido a factores políticos, sociales, culturales, entre otros.

3.3.1 Lunares, nevus displásicos y melanoma

Los lunares están formados por un grupo de melanocitos que se presentan como elevaciones lisas de la piel, definidas y cuyas tonalidades pueden variar. Por otra parte, los nevus displásicos son lunares que pueden convertirse en cáncer de piel. Sus bordes generalmente son indefinidos, tienen elevaciones y color desigual que van desde rosa hasta marrón oscuro (Cancer National Institute, 2018).

La probabilidad de que un nevus sea maligno aumenta si se presentan síntomas como: ulceración, escozor, quemazón, sangrado o descamación (**Tabla 1**). Alrededor de un 25% de casos de melanoma se desarrolla sobre un nevus (o lunar) ya existente (Martínez-Amores-Martínez *et al.*, 2017).

Cuando se presenta una lesión se debe realizar un diagnóstico diferencial. Para determinar el diagnóstico es importante considerar la edad del paciente, pues este factor es esencial para el reconocimiento del médico ya que el melanoma maligno temprano tiene aspectos clínicos similares cualquiera que sea el sitio donde se localice (Rastrelli *et al.*, 2014).

El examen automatizado de piel es un método simple para detectar posibles lesiones precursoras de melanoma. Stolz y Nachbar, desarrollaron la regla "ABCDE" (**Figura 4**) del melanoma, la cual describe las características del melanoma temprano. El acrónimo ABCD significa: Asimetría, irregularidad del Borde, irregularidad de Color, Diámetro (>6 mm) y recientemente se agregó el término Evolución (Kasmi & Mokrani, 2016).

Estas características son:

- **Asimetría:** la mitad del lunar es diferente a la otra mitad.
- **Borde:** los bordes son irregulares, como un “huevo estrellado”.
- **Color:** el color es desigual, puede presentar diferentes tonalidades desde blanco, rojo, marrón claro, marrón oscuro, gris azulado y negro.
- **Diámetro:** el nevus cambia de tamaño; generalmente aumenta de tamaño.
- **Evolución:** el lunar cambia en cuestión de semanas.



Figura 4. La autoexploración basada en la regla de Asimetría, Borde, Color, y Diámetro (ABCDE) puede ayudar a un diagnóstico temprano. Tomada de (H. Ward *et al.*, 2017)

Tabla 1. Características de nevus maligno. Adaptada de Lozano , 2004.

Tipo	Características
Irregularidad de los bordes	Extendido
	Mal definido
Diámetro	Mayor de 5 mm
	Crecimiento rápido
Textura	Costra
	Erosión
	Descamación
	Ulceración
	Hemorragia
	Secreción
Cambios sensoriales	Picor
	Escozor
	Dolor
Aspecto	Elevado

Se determina el diagnóstico con base en el aspecto físico, sintomatología, historia familiar y edad. A partir de los 40 años y en los siguientes años de vida es importante detectar cualquier desarrollo de lesiones pigmentadas y se debe informar al médico sobre su aparición (Lozano , 2004; Rastrelli *et al.*, 2014).

3.4 VÍAS DE SEÑALIZACIÓN ALTERADAS EN MELANOMA CUTÁNEO

Las vías de señalización celular son fundamentales en las respuestas celulares, incluyendo cambios en la conformación de proteínas, la actividad enzimática y la regulación de la expresión génica, resultando en cambios celulares tales como en la morfología, proliferación, diferenciación, migración y/o muerte. Estas vías de señalización no están aisladas, sino que están interconectadas formando una red compleja entre ellas, no obstante, cada una de ellas está perfectamente regulada, es decir, si existe una desregulación se desencadenan diversas enfermedades, entre ellas el cáncer.

El melanoma está asociado a mutaciones genéticas, principalmente en vías que regulan la proliferación, diferenciación y muerte celular, como en la mayoría de los cánceres.

La vía MAPK, es una de las principales vías que presenta mutaciones, las cuales desencadenan algún tipo de cáncer. Aproximadamente el 45% de los melanomas contienen mutaciones que activan esta vía (Amaral *et al.*, 2017). La cascada de MAPK está conformada por tres cinasas consecutivas MAPKKK Fibrosarcoma rápidamente acelerado (RAF, por sus siglas en inglés), MAPKK Cinasa de MAPK/ERK (MEK, por sus siglas en inglés) y MAPK Cinasa regulada por señales extracelulares (ERK, por sus siglas en inglés). Estas se activan río abajo mediante fosforilación en los residuos serina/treonina; su activación depende de elementos transductores por lo que responde a una gran variedad de estímulos y poseen la capacidad de activar varias cascadas de señalización simultáneamente (Saucedo-García & Gavilanes-Ruíz , 2005).

La señal se inicia tras la unión de los receptores de la membrana celular con su ligando (p. ej. factores de crecimiento), posteriormente la dimerización del receptor desencadena su actividad cinasa de tirosina intrínseca, autofosforilando residuos de tirosina específicos. Los receptores activan la proteína Sarcoma de rata (RAS, por sus siglas en inglés), una proteína G pequeña, mediante el reclutamiento de pequeñas proteínas adaptadoras citosólicas, como la proteína de unión al receptor de factor de crecimiento-2 (Grb-2, por sus siglas en inglés), que se asocian a la

proteína *Son Of Sevenless* (SOS, por sus siglas en inglés), el cual es un factor intercambiador de nucleótidos guanina (GEF, por sus siglas en inglés). SOS, al asociarse guanosín trifosfato (GTP), promueve la activación de la proteína RAS, la cual presenta tres isoformas: Oncogen homologo viral de Neuroblastoma (N-RAS, por sus siglas en inglés), Oncogen homologo viral de sarcoma de rata Harvey (H-RAS, por sus siglas en inglés), Oncogen homologo viral de sarcoma 2 de rata Kirsten (K-RAS, por sus siglas en inglés). Cada una de estas isoformas tiene diferente localización en el citoplasma y propiedades de señalización. Estas forman complejos con la proteína Fibrosarcoma rápidamente acelerado (RAF, por sus siglas en inglés) y en su forma activa fosforila a la proteína cinasa MEK, que es una cinasa de serina/treonina presente en dos isoformas (MEK1 y MEK2) para posteriormente fosforilar a la cinasa ERK la cual entra al núcleo y promueve la transcripción de genes (**Figura 5**) (Zhou *et al.*, 2016).

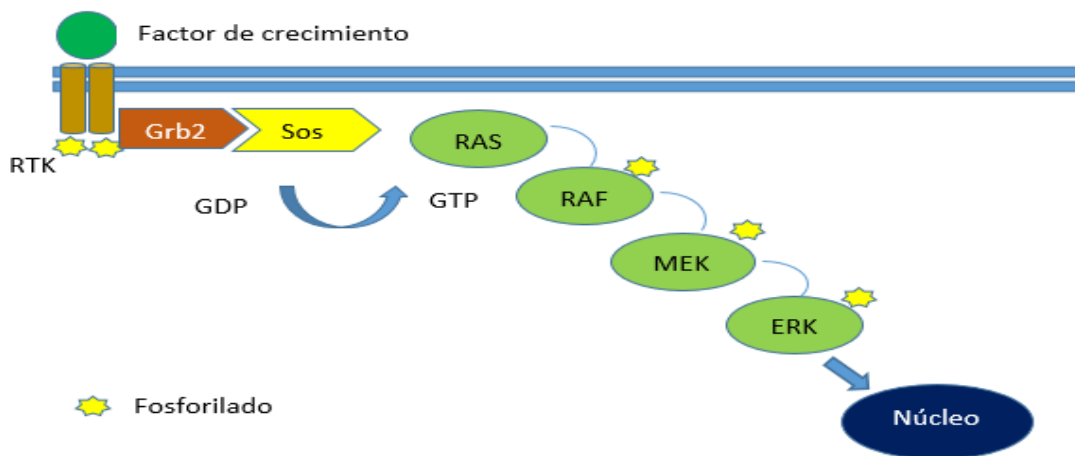


Figura 5. Vía de señalización de cinasa activada por mitógenos (MAPK). La activación crónica de Sarcoma de rata (RAS) se encuentra en aproximadamente 30% de todos los cánceres humanos. Adaptado de Zhou, 2016.

Las mutaciones en esta vía (MAPK) dan como resultado el desarrollo de melanoma, un 45% tiene origen en el gen *B-RAF*, del 10 a 20% en mutaciones oncogénicas en el gen *N-RAS*, mientras que un 1 a 2 % tiene mutaciones en *H-RAS* y *K-RAS* (Mishra *et al.*, 2010).

Además estas mutaciones tienen la capacidad de activar canónicamente otras vías, entre ellas la vía del fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K, por sus siglas en inglés), la cual presenta mutaciones hasta en un 30-50% de los melanomas, ya sea por la pérdida de función o mutación de la proteína inhibidora tumoral Homólogo de fosfatasa y tensina (PTEN, por sus siglas en inglés)., esta proteína se encarga de regular los niveles de fosfatidilinositol(3,4,5)-trifosfato (PIP3), el cual recluta y posteriormente activa a la proteína cinasa B (AKT, por sus siglas en inglés), promoviendo mecanismos de proliferación y supervivencia celular (**Figura 6**)(Chudnovsky *et al.*, 2005).

La acumulación de estas mutaciones aumenta la velocidad con la que se desarrolla el melanoma y le proporciona resistencia a los tratamientos actuales.

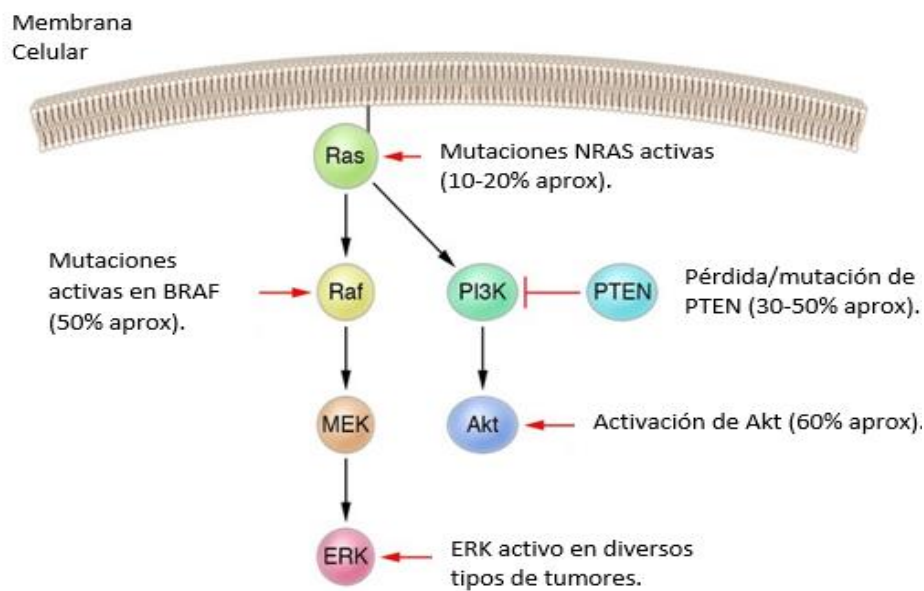


Figura 6. Vías de señalización canónicas, cinasa activada por mitógenos (MAPK), fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3K) y proteína cinasa B (AKT). Adaptada de Chudnovsky *et al.*, 2005.

3.5 DIAGNÓSTICO

El diagnóstico clínico definitivo requiere una biopsia de la lesión y posteriormente un estudio histopatológico. Realizada la biopsia se determina el tratamiento y no se debe practicar una operación quirúrgica en ningún caso antes de un diagnóstico exacto. Existen dos tipos de biopsia para realizar el estudio histológico:

3.5.1 Biopsia incisional: Consta de la remoción de una parte del tejido. Es el método principal en lesiones grandes, el tejido debe obtenerse mediante cortes semilunares y debe incluirse el centro o la parte más nodular de la lesión; la más pigmentada y ulcerada.

3.5.2 Biopsia escisional: Consta de la remoción total. Es el método de primera elección para lesiones cuyo tamaño y ubicación son de fácil remoción (1 a 2 mm). Para lesiones sospechosas posiblemente sean necesarias biopsias adicionales (Gutiérrez-Vidrio & Cortés-Lozano, 2007).

Posteriormente el profesional de la salud decidirá si se debe retirar por completo el tejido invadido. La cirugía no asegura que el melanoma desaparezca.

3.6 PREVENCIÓN

El melanoma no se puede prevenir en todos los casos, pero el tomar medidas de protección puede disminuir el riesgo de padecerlo. Los profesionales de la salud recomiendan evitar exponerse a rayos UV-B cuando se realizan actividades al aire libre o artificialmente al usar camas de bronceado; si se realizan actividades que requieren exposición solar prolongada se recomienda usar protectores solares, además de vestir ropa protectora como sombrero, gafas de sol, y playeras que cubran completamente las extremidades superiores. Es importante mencionar que la dieta y estilo de vida son importantes en la prevención de este tipo de cáncer, si existe historia familiar relacionada al melanoma es recomendable revisar constantemente la piel para poder detectar la aparición de nuevos lunares y visitar frecuentemente al dermatólogo (Gaudy-Marqueste *et al.*, 2015).

3.7 TRATAMIENTOS CONVENCIONALES

3.7.1. Quimioterapia

Consiste en el uso de medicamentos para combatir células malignas (también se le denomina terapia sistémica). Se puede recurrir a esta terapia cuando existe melanoma avanzado, aunque no suele usarse como primera línea. Uno de los agentes quimioterapéuticos aprobado por la *Food and Drugs Administration* (FDA) empleado para el melanoma avanzado es la Dacarbazina; sin embargo, también se hace uso de las terapias combinadas (como cisplatino, vinblastina y dacarbazina) (Chudnovsky *et al.*, 2005; Gaviria & Niño, 2005).

Este tipo de terapia no mejora la supervivencia de los pacientes con melanoma en comparación con otros tipos de cáncer, además de que la toxicidad que se presenta en este tipo de tratamiento es alta (Mouawad *et al.*, 2010).

3.7.2 Radioterapia

La radioterapia es una opción terapéutica en caso de tumores primarios, se administra la radiación después de extirpar los ganglios que se encontraban en la zona a la lesión, de esta manera se evita que el cáncer recurra. Sin embargo, la etapa en la que se encuentra el paciente es la que determina los ciclos y dosis de este tipo de tratamiento. Por otro lado, también se utiliza cuando el cáncer ha invadido huesos y cerebro, solo como terapia paliativa. La dosis y el tiempo dependerán del diagnóstico del paciente, así como de la localización del tumor (Duarte & López, 2014; Gaviria & Niño, 2005).

3.7.3 Terapia dirigida

La terapia consiste en fármacos que atacan a un elemento de la célula en específico (generalmente proteínas). Se utilizan generalmente cuando la quimioterapia no es eficaz. La mayoría de los melanomas tienen mutaciones en el gen *B-RAF*. Estos fármacos atacan a las células con esta mutación y con otras mutaciones relacionadas al melanoma como *MEK*. Solo una biopsia y secuenciación pueden determinar el tipo de mutación y por lo tanto el fármaco necesario. Un inhibidor de B-RAF mutado no tiene efecto en melanoma con B-RAF no mutado (OncoLink Team, 2017 (a); American Cancer Society, 2019 (b)).

CAPÍTULO 4. TERAPIAS DIRIGIDAS COMO TRATAMIENTO PARA EL MELANOMA CUTÁNEO

4.1 INHIBIDORES DE B-RAF

B-RAF es un proto-oncogen prominente en el melanoma. Se estima que la mutación somática en el gen *B-RAF* es la más común en el melanoma cutáneo desarrollada por exposición crónica a radiación UV. Esta mutación resulta de la sustitución de ácido glutámico (E) por valina (V) en el aminoácido número 600 en la proteína cinasa de serina-treonina B-RAF^{V600E} (representando el 40-60% de casos de melanoma). B-RAF^{V600E} activa constitutivamente corriente abajo a la enzima ERK lo cual promueve la carcinogénesis. Otro tipo de mutación común es B-RAF^{V600K} donde se sustituye lisina (K) por valina (V), la cual representa el 1-15% de casos de melanoma (Ayala-Cortés *et al.*, 2014).

Actualmente existen medicamentos como Vemurafenib (Zelboraf®), Dabrafenib (Tafinlar®) y Encorafenib (Braftovi™) que tienen como blanco terapéutico a B-RAF mutado directamente. Vemurafenib (Zelboraf®), aprobado en el 2011 por la FDA, ha demostrado ser más eficaz y seguro que el tratamiento con Dacarbazina en pacientes con melanoma metastásico positivo relacionado con B-RAF^{V600E}. El melanoma positivo asociado a B-RAF^{V600K} es igualmente sensible al Vemurafenib, con perfiles de seguridad y eficacia similares a los observados en B-RAF^{V600E} (Agencia Europea de Medicamentos, 2019). Sin embargo, Vemurafenib presenta el desarrollo de resistencias, a través de la reactivación de la vía MAPK o

de vías alternativas. Generalmente, la resistencia a la terapia con inhibidores de B-RAF^{V600E/K} aparece a los 7 meses del inicio de la misma (Rodríguez *et al.*, 2016).

En el año 2013, FDA aprobó un segundo inhibidor de B-RAF, Dabrafenib (Tafinlar®), para el tratamiento de pacientes con melanoma metastásico B-RAF^{V600E}.

Vemurafenib y Dabrafenib han mostrado tener un perfil de seguridad similar. Es importante mencionar que estos dos fármacos no se recomiendan para el tratamiento de los melanomas sin alteraciones genéticas en B-RAF.

Un tercer inhibidor importante es Encorafenib (Braftovi™) que, en combinación con Dabrafenib, retrasa el crecimiento del tumor inhibiendo B-RAF^{V600E/K}. En el año 2016, se confirmó que la combinación de Encorafenib junto con Binimetinib (un inhibidor de MEK) proporciona mejores resultados en el melanoma metastásico respecto a las monoterapias contra B-RAF^{V600E/K} (Sociedad Médica Española de Oncología, 2017). Por lo que actualmente si se opta por una terapia dirigida se recomienda utilizar un inhibidor para RAF y uno para MEK en melanomas con mutaciones en BRAF^{V600E/K} (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 2019).

4.2 INHIBIDORES DE MEK

MEK es una proteína cinasa río abajo en la vía de MAPK que se encarga de regular el crecimiento celular y el proceso de metástasis (Martinelli *et al.*, 2016).

Se ha demostrado que los fármacos inhibidores de la proteína MEK incluyen: Trametinib (Mekinist®), aprobado por la FDA en mayo de 2013, el cual disminuye la señalización y la proliferación celular, está recomendado en el tratamiento de melanomas metastásicos con mutaciones en B-RAF^{V600E/K}; sin embargo, este no está indicado en pacientes que han sido tratados previamente con inhibidores de B-RAF (Ayala-Cortés *et al.*, 2014).

La combinación de fármacos Cobimetinib (Cotellic®) y Vemurafenib, permite bloquear las señales promovidas por MEK y B-RAF, lo que produce la inhibición de la replicación celular y promueve la muerte de células malignas (Chemocare, 2019).

Una tercera opción de terapia es el fármaco Binimetinib (Mektovi[®]), el cual actúa bloqueando B-RAF^{V600E/K}. En Junio de 2018 la FDA aprobó la combinación de Binimetinib y Encorafenib como tratamiento para melanoma metastásico (National Center for Biotechnology Information, s.f.; OncoLink Team, 2019)(b).

4.3 INHIBIDORES DE N-RAS

Las mutaciones en el gen *N-RAS*, son menos comunes (10-20%) se detectan en el codón 60 o 61 del exón 2 (80%), y en el codón 12 o 13 del exón 1 (20%) (Swick & Maize , 2012). Estas mutaciones son mutuamente excluyentes de *B-RAF* (Goel *et al.*, 2006). Los melanomas con este tipo de mutaciones se diagnostican en pacientes de edad avanzada, con exposición crónica a UV y confieren mal pronóstico.

Actualmente no se han aprobado fármacos específicos para melanoma mutante en N-RAS, sin embargo, se han desarrollado alternativas para inhibir su expresión como el Tipifarnib, el cual inhibe a la enzima farnesil-transferasa que está implicada en la modificación post-traducciona l de RAS antes de su internalización a la membrana. Este inhibidor parecía una promesa para este tipo de mutación, lamentablemente no se logró comprobar su actividad clínica (Gajewski *et al.*, 2012). Las cinasas río abajo también representan una opción para compensar la desregulación de N-RAS, principalmente los inhibidores contra MEK, un ejemplo es el Binimetinib, el cual presenta actividad inhibitoria en este tipo de mutaciones(Johnson & Puzanov, 2015).

CAPÍTULO 5. CINASAS RAC/PAK COMO NUEVA TERAPIA DIRIGIDA

5.1 MUTACIONES EN LAS PROTEÍNAS RAC/PAK DESENCADENANTES DE MELANOMA

La proteína Rac es una GTPasa de la familia homóloga de Ras (Rho), asociada a diversos tipos de cáncer como: cáncer de páncreas, cáncer de seno, melanoma, carcinomas colorrectales, leucemias, osteosarcomas, carcinomas hepatocelulares, neuroblastomas, carcinomas de pulmón (células pequeñas y no-pequeñas), cáncer de estómago y glioblastomas (Haga & Ridley, 2016).

Recientemente se descubrió una mutación sin sentido en el codón 29 de *RAC1* (generando la proteína *Rac1*^{P29S}) en melanomas causados por exposición solar, por lo que es considerado como el tercer proto-oncogen mutado más común en el melanoma, después de *B-RAF* y *N-RAS* (Krauthammer *et al.*, 2012). La actividad de *Rac1*^{P29S} en el melanoma comienza al activar constitutivamente a la proteína PAK, la cual posteriormente activa río abajo a la proteína ERK, desencadenando eventos de proliferación celular (**Figura 7**)(Araiza-Olivera *et al.*, 2018).

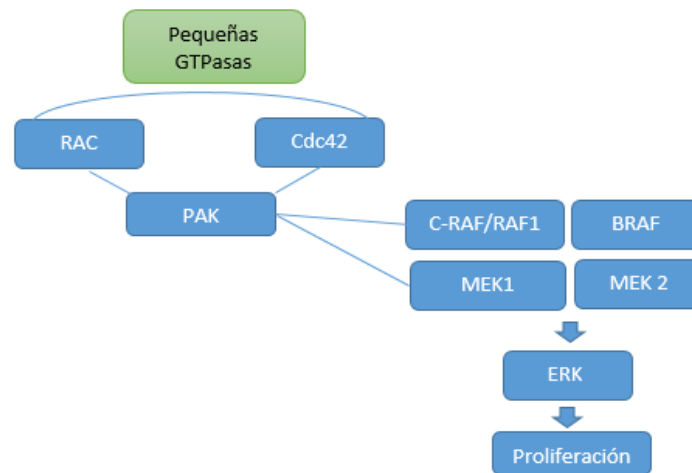


Figura 7. Entrecruzamiento entre el sustrato de la toxina botulínica C3 relacionado con Ras (Rac) y la cinasa activada por p-21 (PAK). Adaptada de Araiza-Oliveran *et al.*, 2018.

La señalización de PAK tiene amplia relación con el cáncer y se ha demostrado que regula a las proteínas con actividad tirosina-cinasa sarcoma (Src), la cinasa de adhesión focal (FAK, por sus siglas en inglés), al eje PI3K-AKT, la vía MAPK, la cinasa N-terminal de c-Jun (JNK, por sus siglas en inglés), proteína cinasa C (PKC) y al transductor de señal y activador de transcripción (STAT, por sus siglas en inglés) (Maldonado & Dharmawardhane, 2018).

Por lo anterior, PAK podría resultar un nuevo blanco terapéutico, permitiendo la inhibición de entrecruzamiento entre distintas vías de señalización. La comprensión de los mecanismos reguladores de estos intermediarios de señalización es clave para el desarrollo de nuevos inhibidores efectivos.

5.2 RAC/PAK Y SU PAPEL EN EL MELANOMA

La proteína Rac es una GTPasa de la familia Rho responsable de regular el citoesqueleto y microtúbulos, controlando la polaridad, adhesión y motilidad, además de la transcripción de genes (Cardama *et al.*, 2017). Esta proteína es activada por diferentes factores algunos son: el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF, por sus siglas en inglés), el factor de crecimiento epidérmico (EGF, por sus siglas en inglés) y la cinasa de serina treonina PAK (Menna *et al.*, 2010).

Las cinasas PAK se clasifican en dos grupos, cada grupo consta de tres miembros: el grupo I (PAK 1-3) y el grupo II (PAK 4-6). Las proteínas activadas por PAK son RAF y MEK1, las cuales fosforilan río abajo a la proteína ERK, por lo tanto, si la actividad de PAK se inhibe disminuirá la actividad de las proteínas anteriores y consecuentemente se inactivará ERK (Prudnikova *et al.*, 2015).

La cinasa PAK1 en estado inactivo se pliega en un homodímero asimétrico, en donde el dominio de auto inhibición (AID, por sus siglas en inglés) de cada proteína se une al dominio de cinasa C-terminal (KD, por sus siglas en inglés) de su contraparte. Su activación comienza con su unión a GTPasas como Ciclo de división celular 42 (Cdc42) y Rac1, por medio de su dominio de unión a p-21 (PBD, por sus siglas en inglés), esto resulta en un cambio conformacional del dominio AID (**Figura 8**). La interacción de los dominios AID y cinasa C-terminal sucede en la hendidura catalítica del dominio cinasa ubicada en los aminoácidos 136-149, este paso evita la deconstrucción del dímero, por lo que promueve acciones como: la apertura del sitio catalítico y la fosforilación de la región reguladora (treonina 423 en PAK1) (Arias-Romero & Chernoff, 2012; Senapedis *et al.*, 2016).

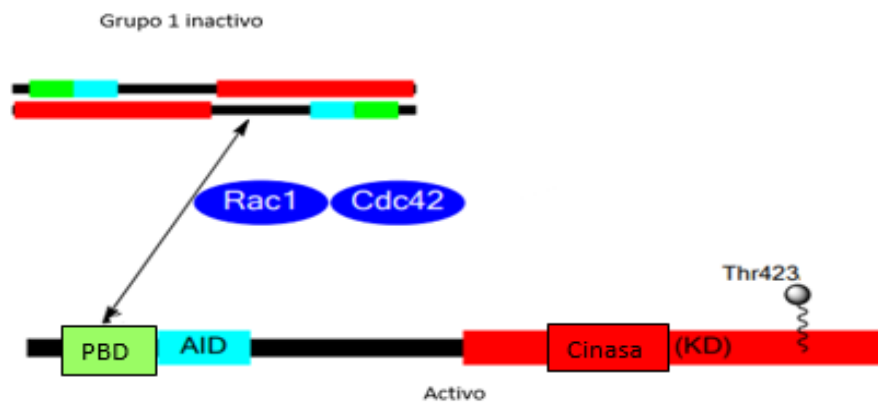


Figura 8. Activación de la cinasa activada por p-21 (PAK) del grupo I. Adaptada de Senapedi *et al.*, 2016.

La cinasa PAK1 monomérica en estado activo puede fosforilar una gran variedad de proteínas, en otros tipos de cáncer la sobreexpresión de esta cinasa aumenta la señalización de ERK (Arias-Romero & Chernoff, 2012), consecuentemente PAK1 regula canónicamente la actividad de ERK y, por lo tanto, la pérdida de PAK1 conduce a la detención del crecimiento celular, disminución de la motilidad y mayor expresión de inhibidores de crecimiento (Radu *et al.*, 2014). Esta cinasa está regulada río arriba por la GTPasa Rac1.

Recientemente se identificó que esta GTPasa está mutada en el melanoma cutáneo (9.2%) resultante de la exposición a radiación solar, donde la prolina 29, ubicada en una región altamente conservada (que regula la unión de nucleótidos y las interacciones con las moléculas efectoras), se reemplaza por una serina (Rac1^{P29S}) (Davis *et al.*, 2013; Krauthammer *et al.*, 2012). Esta mutación da como resultado ganancia de función, pues el intercambio de aminoácidos disminuye las restricciones conformacionales impuestas por la prolina 29, esto propicia su señalización río abajo lo que resulta en proliferación descontrolada y migración de melanocitos (Marei & Malliri, 2016). Rac1^{P29S} le confiere al melanoma resistencia a los inhibidores de B-RAF y MEK, sin embargo, es especialmente sensible a los inhibidores de PAK (Watson *et al.*, 2014).

La comprensión de PAK proporciona dos maneras para detener la sobreexpresión de esta: la desactivación directa de fosfotransferencia en el sitio activo (inhibidores competitivos de adenosín trifosfato, o ATP) y la explotación de mecanismos reguladores únicos de PAK1 (inhibidores alostéricos).

5.3 INHIBIDORES DE PAK

Los inhibidores de PAK están clasificados en dos grupos:

- ✚ Moduladores alostéricos.
- ✚ Inhibidores competitivos de ATP.

Los inhibidores competitivos de ATP inhiben la actividad de PAK al unirse a la región de unión de ATP del dominio catalítico. Por otro lado, los moduladores alostéricos generalmente se unen a regiones diferentes del sitio de unión a ATP, es decir, a la región reguladora (Sampat & Minden, 2018).

5.3.1 Moduladores alostéricos

5.3.1.1 PF-3758309

El compuesto PF-3758309 (**Figura 9.1**), exhibe una alta selectividad y potencia para PAK1 ($K_i = 13.7 \pm 1.8$ nM) (Murray *et al.*, 2010). Su mecanismo de acción radica en evitar la fosforilación del sustrato de proteína PAK. La actividad inhibitoria de este compuesto se perfiló con células tumorales derivadas de cáncer pancreático, seno, colorrectal y de pulmón no microcítico, con valores de Concentración inhibitoria media (IC_{50}) (1.3–3.9 nM). En xenotransplantes de melanoma, el PF-3758309 tiene la capacidad de inhibir el crecimiento tumoral en las líneas celulares M24^{met}, SK-MEL23 y 537MEL.

Hasta ahora es el único inhibidor de PAK con el que se han realizado ensayos en humanos. Desafortunadamente, los ensayos clínicos se detuvieron pues no se logró comprobar su efectividad debido a que en estos se presentó toxicidad, lo que resultó en efectos adversos, además que la forma farmacéutica propuesta (oral) demostró una absorción baja en el sujeto de estudio (Semenova & Chernoff, 2017).

5.3.1.2 IPA-3

Este inhibidor está conformado por un dímero simétrico unido por un enlace disulfuro (**Figura 9.2**) que se dirige a la región PBD de PAK1 inhibiendo su autofosforilación a una concentración en orden micromolar ($10 \mu\text{M} \pm 3\%$). Sin embargo, PAK1 preactivado es insensible a este, es decir, cuando Cdc42 y ATP han iniciado la autofosforilación (Deacon *et al.*, 2008). Lo cual sugiere que IPA-3 solo inhibe un paso en el proceso de activación de PAK1.

La molécula IPA-3 tiene efecto citotóxico y disminuye el crecimiento de líneas celulares de cáncer de próstata, seno y melanoma, con un valor de IC_{50} aproximado de $15 \mu\text{M}$, el cual aún no es óptimo para la traducción clínica (Najahi-Missaoui *et al.*, 2019).

Por otro lado, los efectos redox celulares causados por la reducción del resto sulfhidrilo limitan en gran medida su utilidad en modelos celulares y animales, es por esto que actualmente se emplea la encapsulación liposómica para nuevas investigaciones *in vivo*, obteniendo resultados favorables en células de cáncer de seno (Deacon *et al.*, 2008; Najahi-Missaoui *et al.*, 2019).

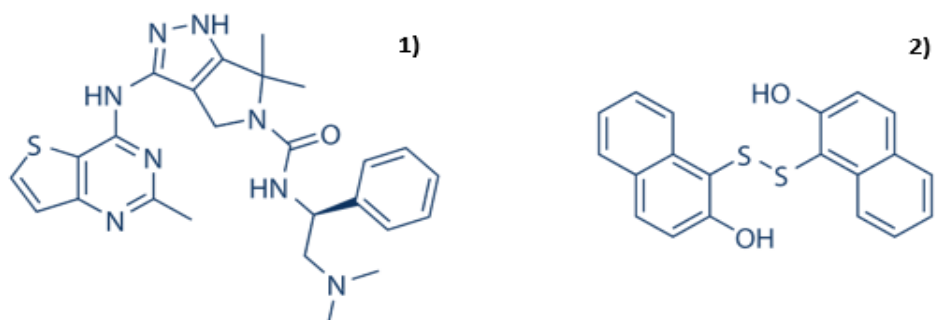


Figura 9. PF-3758309 es un inhibidor de pirrolopirazol potente (1). IPA-3 compuesto selectivo y covalente de PAK1 dirigido a su dominio autorregulador (2). Adaptada de Chemical Probes , s.f.

5.3.1.3 Inhibidores competitivos de ATP

La compañía farmacéutica Afraxis, Inc. creó una serie de compuestos denominados FRAX para el tratamiento de padecimientos neurológicos, estos han mostrado tener actividad inhibitoria en la cinasa PAK. Su estructura está basada en un núcleo de pirido-[2,3-d] pirimidina-7-ona (Semenova & Chernoff, 2017).

5.3.1.4 FRAX 486

Este compuesto tiene una excelente potencia para PAK1 ($IC_{50}=8.25$ nM). En recientes estudios se comprobó que FRAX 486, en combinación con Vemurafenib, puede prevenir la resistencia posterior de la línea celular A375 (melanoma humano maligno), es decir, después de la resistencia a inhibidores de B-RAF. En este tratamiento se determinó una $IC_{50}=540$ nM para FRAX 486 (Jennings, 2018).

5.3.1.5 FRAX-597

Es un potente inhibidor competitivo de ATP para el grupo I de PAK, con valores de $IC_{50}=8$ nM para PAK 1 (Licciulli *et al.*, 2013).

FRAX-597 inhibe la proliferación, migración y supervivencia de líneas celulares de cáncer de páncreas (Yeo *et al.*, 2016).

5.3.1.6 FRAX-1036

En el 2014, se demostró que FRAX-1036, análogo de FRAX-597 tiene alta especificidad y eficacia como inhibidor de PAK 1 (Chow *et al.*, 2015). FRAX-1036 carece del grupo arilamino característico de compuestos como FRAX-597, lo que le proporciona una selectividad de cinasa mejorada.

Por medio de diversos ensayos *in vitro* e *in vivo* con FRAX-1036 se ha demostrado la eficacia para inhibir la proliferación de cáncer de ovario, las cuales presentaban elevados niveles de PAK 1. (Prudnikova & Chernoff, 2017).

Mientras que en líneas de melanoma con mutaciones N-RAS o B-RAF, el compuesto no disminuye su actividad proliferativa; sin embargo, las líneas con mutaciones Rac1 o Rac1 más N-RAS disminuye su actividad proliferativa ($CE_{50} \sim 150 - 250$ nM) (Araiza-Olivera *et al.*, 2018).

Posteriormente, con base en este compuesto y con la finalidad de incrementar su especificidad, se desarrolló el compuesto G-5555 (**Figura 10**), en el cual se reubico el grupo amina, mejorando la constante de disociación ácida (pKa) del compuesto lo que le proporciona un mejor perfil farmacocinético, permeabilidad, baja actividad en el canal Gen humano relacionado con el éter (hERG, por sus siglas en inglés) (<50% de inhibición a 10 μ M) y selectividad (Ndubaku , y otros, 2015; Sampat & Minden, 2018).

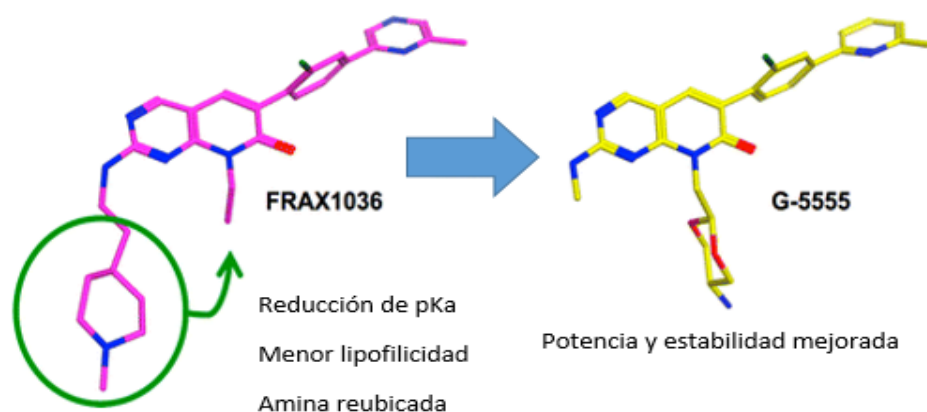


Figura 10. El grupo 5-amino-1,3-dioxanilo le proporciona a G-5555 una reducción en sus valores de constante de disociación ácida (pKa) y lipofilicidad, esto le confiere capacidades farmacocinéticas mejoradas, así como el aumento de su selectividad por la cinasa PAK. Adaptada de Ndubaku *et al.*, 2015.

El G-5555 tiene alta selectividad para PAK 1 ($K_i = 3.7$ nM) y buena actividad en pMEK ($EC_{50} = 69$ nM). La concentración recomendada para experimentación celular oscila entre 70 nM- 250 nM (Chemical Probes, 2019).

En recientes ensayos *in vitro* e *in vivo* esta molécula ha proporcionado resultados favorables contra células malignas, por ejemplo, en modelos de xenotransplante de cáncer de pulmón de células no pequeñas en ratones (H292), inhibe el crecimiento de tumor en un 60% (MedChemExpress, s.f.), lo que sugiere alto potencial en otras líneas celulares que presenten actividad irregular de PAK1, como en el melanoma cutáneo.

III. DISCUSIÓN

Los casos de melanoma cutáneo han ido en ascenso en la última década debido al cambio climático, entre otros factores, convirtiéndose así en un problema de salud a nivel mundial. Las terapias actuales dirigidas a melanoma han prolongado la vida de los pacientes, sin embargo, se necesita el desarrollo de nuevos fármacos que complementen el esquema de tratamiento para este tipo de cáncer.

Actualmente se ha despertado un gran interés por la vía de las proteínas Rac/PAK, pues están involucradas en diversos tipos de cáncer a través de sobreexpresión, amplificación o mutación, por lo que la cinasa PAK resulta ser una nueva pieza clave en el desarrollo de nuevos fármacos para el tratamiento de este padecimiento.

En melanoma esta cinasa ha demostrado que es la causa de un 9% de los casos relacionados con exposición solar, también es participe en la resistencia de melanomas con mutaciones en el gen *B-RAF*.

Los potenciales inhibidores de esta cinasa se dividen en dos categorías: la primera clase son inhibidores competitivos de ATP. La familia de compuestos FRAX poseen capacidad de inhibir a los PAK's incluyendo a PAK1, interactuando con el sitio de unión de ATP. En estudios recientes se ha comprobado su eficacia en diferentes líneas de cáncer entre ellas líneas de melanoma con resultados favorables en melanomas derivados de mutaciones en Rac1 y N-RAS, Rac1 y en combinación con inhibidores de *B-RAF* disminuyen la resistencia posterior a la terapia.

Las concentraciones inhibitorias de estos compuestos son relativamente bajas en el rango nM, lo que resulta favorable; pues las concentraciones inhibitorias disminuyen respecto a las modificaciones estructurales realizadas a esta familia de moléculas, es decir, entre mayor afinidad adquiere la molécula, la concentración inhibitoria disminuye por lo tanto los efectos de toxicidad también disminuirán, esto le permite a los FRAX continuar vigentes en la investigación contra el melanoma. El último compuesto modificado de esta familia es el G-5555 el cual ha adquirido características mejoradas a comparación de sus predecesores, aunque actualmente su concentración inhibitoria no está totalmente definida ha demostrado

poseer efecto inhibitorio para la cinasa PAK. La segunda clase son moduladores alostéricos, PF-3758309 es el primer inhibidor de PAK que ha sido probado en humanos, su IC50 en diferentes líneas celulares oscila en 1.3-3.9nM, los valores necesarios de concentración son relativamente bajos y su alta actividad le permitieron proseguir a fase clínica. Desafortunadamente no pudo progresar como agente terapéutico debido a su pobre perfil farmacocinético. El fármaco IPA-3 es otro inhibidor comprometedor perteneciente a esta clase, pues ha demostrado tener actividad en líneas de melanoma a una concentración aproximada de 15 μ M. Por otro lado esta molécula se ha enfrentado a problemas de estabilidad, sin embargo actuales métodos como la encapsulación liposómica le ha otorgado a esta molécula una nueva oportunidad de convertirse en un posible fármaco inhibidor de PAK.

A pesar de que las cinasas PAK fueron identificadas hace poco más de tres décadas hoy en día ya se tiene un amplio panorama sobre su actividad celular y una amplia variedad de moléculas capaces de inhibir su actividad desregulada, que en un futuro cercano serán el tratamiento para los tipos de cáncer dependientes de estas cinasas, entre ellos el melanoma, cuyo cáncer cobra millones de vidas a nivel mundial, pues desgraciadamente los pacientes generan resistencia a las terapias actuales. Hasta ahora el uso de inhibidores de PAK parece prometedor, el trabajo futuro implicará estudiar la especificidad de los inhibidores, el uso de biomarcadores específicos que confirmen la actividad antitumoral y posteriormente el desarrollo preclínico y clínico para evaluar su efectividad en el tratamiento contra el cáncer.

IV. CONCLUSIONES

- 1) En los últimos años y gracias al conocimiento de las vías de señalización involucradas en el desarrollo de melanoma se ha obtenido un considerable avance en las terapias dirigidas.
- 2) La búsqueda de nuevas moléculas como futuras terapias dirigidas continúa en desarrollo con la finalidad de establecer un esquema de tratamiento eficaz y seguro para quienes padecen este tipo de cáncer.
- 3) Se ha mostrado que las moléculas derivadas de la familia FRAX poseen actividad inhibitoria en el melanoma cutáneo cuyo origen proviene de mutaciones en las cinasas Rac/PAK.
- 4) El compuesto G-5555, ha demostrado tener una alta afinidad hacia la cinasa PAK del grupo 1, por lo que se considera una promesa para futuros estudios en fase clínica.

V. BIBLIOGRAFÍA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. (2019). Informe de Posicionamiento Terapéutico de encorafenib (Braftovi) y binimetinib (Mektovi) en melanoma irreseccable o metastásico que sea portador de la mutación V600 de BRAF. Informe de Posicionamiento Terapéutico, España.
- Agencia Europea de Medicamentos . (2019). Recuperado el 23 de Septiembre del 2019, de Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zelboraf-epar-product-information_es.pdf
- Alfaro-Sánchez, A., García-Hidalgo, L., Casados-Vergara, R., Rodríguez-Cabral, R., Piña-Osuna, A., & Sánchez-Ramos, A. (2016). Cáncer de piel. Epidemiología y variedades histológicas, estudio de cinco años en el noroeste de México. *Dermatología Revista Mexicana*, 60(2), 106-112.
- Amaral , T., Sinnberg, T., Meier, F., Krepler, C., Levesque, M., Niessner, H., & Garbe, C. (2017). MAPK pathway in melanoma part II—secondary and adaptive resistance mechanisms to BRAF inhibition. *European Journal of Cancer*, 73, 93-101.
- American Cancer Society. (14 de Agosto de 2019)(a). Recuperado el 15 de Septiembre del 2019, de Factores de riesgo para el cáncer de piel tipo melanoma: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/causas-riesgos-prevencion/factores-de-riesgo.html>
- American Cancer Society. (10 de Septiembre de 2019)(b). Recuperado el 27 de Septiembre del 2019, de Tratamiento del cáncer de piel tipo melanoma: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-piel-tipo-melanoma/tratamiento.html>
- Araiza-Olivera, D., Feng, Y., Semenova, G., Prudnikova, T., Rhodes, J., & Chernoff, J. (2018). Suppression of RAC1-driven malignant melanoma by Group A PAK inhibitors. *Oncogene*, 37(7), 944-952.
- Arias-Romero, L., & Chernoff, J. (2012). A tale of two Paks. *Biology of cell*, 100(2), 97-108.
- Ayala-Cortés, A., Garza-Rodríguez , V., & Ocampo-Candiani , J. (2014). Actualidades en el tratamiento del melanoma en etapas avanzadas. *Gaceta Médica de México*, 150(2), 144-155.

- Ballester-Sánchez, R., Unamuno-Bustos, B., Navarro-Mira, M., & Botella-Estrada, R. (2015). Actualización en melanoma mucoso . *Actas Dermo-Sifiliográficas*, 106(2), 96-103.
- Bray , F., Ferlay, J., Soerjomataram , I., Siegel, R., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *Cancer Journal for Clinicians* , 68(6), 394-424.
- Burgio, E., & Migliore, L. (2014). Towards a systemic paradigm in carcinogenesis: linking epigenetics and genetics. *Molecular Biology Reports*, 42(4), 777-790.
- Cancer National Institute. (2018). Lunares comunes, nevos displásicos y el riesgo de melanoma. Recuperado el 28 de Enero del 2020, de <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/piel/hoja-informativa-lunares>
- Cardama, G., Gonzalez, N., Maggio, J., Lorenzano Menna , P., & Gomez, D. (2017). Rho GTPases as therapeutic targets in cancer. *International journal of oncology*, 51(4), 1025-1034.
- Casariego, Z., & Baudo , J. (2004). Trabajo de revisión: melanoma. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*, 16(3), 157-177.
- Chemical Probes . (s.f.). IPA-3. Recuperado el 2 de Octubre del 2019, de <http://www.chemicalprobes.org/ipa-3>
- Chemical Probes. (2019). Chemical Probes. Recuperado 30 de Octubre del 2019, de G-5555: <https://www.chemicalprobes.org/g-5555>
- Chemocare. (2019). Recuperado el 10 de Noviembre del 2019, de Cobimetinib: <http://chemocare.com/es/chemotherapy/drug-info/cobimetinib.aspx>
- Chow , H.Y., Dong, B., Duron, S., Campbell, D., Ong, C., Hoeflich , K., . . . Chernoff , J. (2015). Group I Paks as therapeutic targets in NF2-deficient meningioma. *Oncotarget*, 6(4), 1981-1994.
- Chudnovsky, Y., Khavari, P., & Adams , A. (2005). Melanoma genetics and the development of rational therapeutics. *The Journal of Clinical Investigation*, 115(4), 813-824.
- Davis, M., Ha, B., Holman, E., Halaban , R., Schlessinger, J., & Boggon, T. (2013). RAC1P29S is a spontaneously activating cancer-associated GTPase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 3(110), 912-917.
- Deacon, S., Beeser, A., Fukui, J., Rennefahrt, U., De Myer, C., Chernoff, J., & Peterson, J. (2008). An Isoform-Selective, Small-Molecule Inhibitor Targets the Autoregulatory Mechanism of p21-Activated Kinase. *Chemistry & Biology*, 15(4), 322-331.

- De la Fuente-García , A., & Ocampo-Candiani, J. (2010). Melanoma cutáneo. *Gaceta Médica México*, 146(2), 126-135.
- Duarte , C., & López, H. (2014). Melanoma acral lentiginoso. *Revista Colombiana de Cirugía*, 29(2), 155-166.
- Gajewski, T., Salama , A., Niedzwiecki , D., Johnson, J., Linette, G., Bucher , C., . . . Haluska , F. (2012). Phase II study of the farnesyltransferase inhibitor R115777 in advanced melanoma (CALGB 500104). *Journal of Translational Medicine* volume, 10(246), 2-8.
- García-San-Juan, C., Salas-Rodríguez, M., & Gil-Milá, J. (2018). Some considerations on etiology and pathophysiology of oral epidermoid carcinom. *Medisur*, 16(1), 63-75.
- Gaudy-Marqueste, C., Monestier, S., & Grob, J.-J. (2015). Melanoma. *EMC-Dermatología* , 49(2), 1-20.
- Gaviria, J., & Niño, C. (2005). Melanoma: actualización en su enfoque y tratamiento . *Universitas Médica*, 46(3), 82-95.
- Goel , V., Lazar , A., Warneke , C., Redston, M., & Haluska , F. (2006). Examination of Mutations in BRAF, NRAS, and PTEN in primary cutaneous melanoma. *Journal of Investigative Dermatology*, 126(1), 154-160.
- Gutiérrez-Vidrio, R., & Cortés-Lozano, N. (2007). Confrontando al melanoma en el siglo XXI. *Medigraphic*, 35(1), 1-13.
- H. Ward, W., Lambreton, F., Goel, N., Q. Yu , J., & M. Farma, J. (2017). Presentación clínica y estadificación del melanoma. En *Melanoma cutáneo: etiología y terapia*. Brisbane: Publicaciones de codones.
- Haga, R., & Ridley, A. (2016). Rho GTPases: Regulation and roles in cancer cell biology. *Small GTPases*, 7(4), 207-221.
- Hawryluk, E., & Tsao, H. (2014). Melanoma: clinical features and genomic insights. *Cold Spring Harb Perspect Medicine*, 4(9), 1-17.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía. (31 de Octubre de 2018). Características de las Defunciones Registradas en México durante 2017. Recuperado el 22 de Octubre del 2019, de <https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/boletines/2018/EstSocio demo/DEFUNCIONES2017.pdf>
- International Agency for Research on Cancer. (2018)(a). Recuperado el 23 de Agosto del 2019, de Mexico Source: Globocan 2018: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/populations/484-mexico-factsheets.pdf>

- International Agency for Research on Cancer. (2018)(b). Recuperado el 21 de Agosto del 2019, de Melanoma of skin Source: Globocan 2018: <https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/16-Melanoma-of-skin-fact-sheet.pdf>
- International Agency for Research on Cancer. (2018)(c). Recuperado el 28 de Enero del 2020, de Cancer Today: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations>
- International Agency of Research Cancer. (2018) (d). Cancer Today. Recuperado el 11 de Julio del 2019, de <https://gco.iarc.fr/today/>
- Jennings, B. (2018). Effects of pak kinase inhibition on emergence of vemurafenib resistance in melanoma (Biology Thesis), 1-18. Iowa City. Obtenido de https://ir.uiowa.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1293&context=honors_theses
- Johnson, D., & Puzanov, I. (2015). Treatment of NRAS-Mutant Melanoma. Current treatment options in oncology, 16(4), 1-14.
- Kanwal, S. (2013). Effect of O-GlcNAcylation on tamoxifen sensitivity in breast cancer derived MCF-7 cells. Thesis. París. Obtenido de [Effect_of_O-GlcNAcylation_on_tamoxifen_sensitivity.pdf](#)
- Kasmi, R., & Mokrani, K. (2016). Classification of malignant melanoma and benign skin lesions: implementation of automatic ABCD rule . IET Image Processing, 10(6), 448-455.
- Kazanietz, M., & Caloca, M. (2017). The Rac GTPase in Cancer: From Old Concepts to New Paradigms. Cancer research, 70(22), 5445-5451.
- Krauthammer, M., Kong, Y., Ha, B., Evans, P., Bacchiocchi, A., McCusker, J., . . . Halaban, R. (2012). Exome sequencing identifies recurrent somatic RAC1 mutations in melanoma. Nature genetics, 44(9), 1006-1014.
- Licciulli, S., Maksimoska, J., Zhou, C., Troutman, S., Kota, S., Liu, Q., . . . Kissil, J. (2013). FRAX597, a Small Molecule Inhibitor of the p21-activated Kinases, Inhibits Tumorigenesis of Neurofibromatosis Type 2 (NF2)-associated Schwannomas. Journal of Biological Chemistry, 288(40), 29105- 29114.
- L. Siegel, R., Miller, K., & Jemal, A. (2016). Cancer Statistics, 2016. Cancer Journal for Clinicians, 66(1), 7-30.
- Linares, M., Zakaria, A., & Nizran, P. (2015). Skin Cancer . Primary Care Dermatology, 42(4), 645-659.
- Lino-Silva, L., Domínguez-Rodríguez, J., Aguilar-Romero, J., Martínez-Said, H., Salcedo-Hernandez, R., García-Perez, L., . . . Cuellar-Hubbe, M. (2016). Melanoma in Mexico: Clinicopathologic Features in a Population with

- Predominance of Acral Lentiginous Subtype. *Annals of Surgical Oncology*, 23(13), 4189–4194.
- Lozano , J. (2004). Melanoma. Detección y tratamiento de un tumor de gran incidencia. *Offarm*, 23(6), 86-92.
- Maldonado, M., & Dharmawardhane, S. (2018). Targeting Rac and Cdc42 GTPases in Cancer. *Cancer Research*, 12(78), 3101-3111.
- Marei, H., & Malliri, A. (2016). Rac1 in human diseases: The therapeutic potential of targeting RAC1 signaling regulatory mechanisms. *Small GTPases*, 8(3), 139-163.
- Martín de Civetta, M., & Domingo-Civetta, J. (2011). Carcinogénesis. *Salud Pública de México*, 53(5), 405-414.
- Martinelli, E., Morgillo, F., Troiani, T., & Ciardiello, F. (2016). Cancer resistance to therapies against the EGFR-RAS-RAF pathway: The role of MEK. *Cancer treatment Reviews* , 53(1), 61-69.
- Martínez-Amores-Martínez, B., Vicente-Martín, F., Durán-Poveda, M., & Molina-Villaverde, R. (2017). Melanoma. *Medicine-Programa de Formación Médica*, 12(33), 1980-1989.
- Martínez-Jáñez, N. (2017). Sociedad Española de Oncología Médica. Recuperado el 12 de Agosto del 2019, from Melanoma: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/melanoma>
- MedChemExpress. (s.f.). MedChemExpress. Recuperado el 13 de Octubre del 2019, de G-5555: <https://www.medchemexpress.com/G-5555.html>
- Menna, P., Cardama , G., Comin, M., Alonso , D., & Gomez, D. (2010). Rho GTPasas como blancos terapéuticos relevantes en Cáncer. *Medicina*, 70(6), 555-564.
- Miller, A., & Mihm, M. (2006). Mechanisms Of Disease Melanoma. *New England Journal Of Medicine*(355), 51-61.
- Mishra, P., Sviderskaya , E., Ha, L., Rieker , J., Bennett , D., Oberts , M., . . . Merlino , G. (2010). Dissection of RAS downstream pathways in melanomagenesis: a role for Ral in transformation . *Oncogene* (29), 2449-2456.
- Mohar-Betancourt , A., Reynoso-Noverón, N., Armas-Texta , D., Gutiérrez-Delgado , C., & Torres-Domínguez, J. (2017). Cancer Trends in Mexico: Essential Data for the Creation and Follow-Up of Public Policies. *Journal of Global Oncology*, 3(6), 740-748.

- Mouawad , R., Sebert, M., Michels, J., Bloch , J., Spano , J., & Khayat , D. (2010). Treatment for metastatic malignant melanoma: Old drugs and new strategies . *Critical Review in Oncology/Hematology* , 74(1), 27-39.
- Murray , B., Guo , C., Piraino , J., Westwick , J., Zhang, C., Lamerdin , J., . . . Smeal , T. (2010). Small-molecule p21-activated kinase inhibitor PF-3758309 is a potent inhibitor of oncogenic signaling and tumor growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*, (107) 9446–9451.
- National Cancer Institute. (9 de Febrero de 2015)(a). Recuperado el 7 de Julio dle 2019, de What is cancer?: <https://www.cancer.gov/about-cancer/understanding/what-is-cancer>
- National Cancer Institute. (2019)(b). Recuperado el 12 deJulio del 2019, de Diccionario de términos del cáncer del NCI: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/melanocito>
- National Cancer Institute. (10 de Octubre de 2019)(c). Recuperado el 11 de Noviembre del 2019, de Tratamiento del melanoma ocular uveal (PDQ®): <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/ojo/paciente/tratamiento-melanoma-ocular-pdq>
- National Center for Advancing Translational Sciences. (s.f.). Recuperado el 23 de Noviembre del 2019, de Inxight:Drugs: <https://drugs.ncats.io/drug/PK459EA5I2>
- National Center for Biotechnology Information. (s.f.). Recuperado el 12 de Noviembre del 2019, de Binimetinib: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Binimetinib>
- Ndubaku , C., Crawford, J., Drobnick, J., Aliagas, I., Campbell , D., Dong, P., . . . Rudolph , J. (2015). Design of Selective PAK1 Inhibitor G-5555: Improving Properties by Employing an Unorthodox Low-pK a Polar Moiety. *ACS Medicinal Chemistry Letters*, 6(12), 1241-1246.
- Najahi-Missaoui, W., Quach, N., Jenkins, A., Dabke, I., Somanath, P., & Cummings, B. (2019). Effect of P21-activated kinase 1 (PAK-1) inhibition on cancer cell growth, migration, and invasion. *Pharmacol Res Perspect*, 7(5), 1-12.
- OncoLink Team. (25 de Octubre de 2017)(a). OncoLink. Recuerado el 17 de Julio del 2019, de Melanoma: Nociones básicas: <https://es.oncolink.org/tipos-de-cancer/canceres-de-la-piel/melanoma/melanoma-nociones-basicas>
- OncoLink Team. (21 de Junio de 2019)(b). Recuperado el 11 de Octubre del 2019, de Cobimetinib (Cotellic®): <https://es.oncolink.org/tratamiento-del-cancer/oncolink-rx/cobimetinib-cotellic-r>

- Ong, C., Gierke, S., Pitt, C., Sagolla, M., Cheng, C., Zhou, W., . . . Hoeflich, K. (2015). Small molecule inhibition of group I p21-activated kinases in breast cancer induces apoptosis and potentiates the activity of microtubule stabilizing agents. *Breast Cancer Research*, 17(1), 1-12.
- Organización Mundial de la Salud. (2020). www.who.int. Recuperado el 27 de Enero del 2020, de <https://www.who.int/topics/cancer/es/>
- Pimentel, C., Vidal, D., Valenzuela, N., & Puig, L. (2001). Melanoma: Prevención. *Farmacia Profesional*, 15(5), 88-95.
- Prudnikova, T. Y., & Chernoff, J. (2017). The Group I Pak inhibitor Frax-1036 sensitizes 11q13-amplified ovarian cancer cells to the cytotoxic effects of Rottlerin. *Small GTPases*, 8(4), 193-198.
- Prudnikova, T., Rawat, S. J., & Chernoff, J. (2015). Molecular Pathways: Targeting the Kinase Effectors of Rho-Family GTPases. *Clinical cancer research*, 21(1), 24-29.
- Radu, M., Semenova, G., Kosoff, R., & Chernoff, J. (2014). PAK signalling during the development and progression of cancer. *Nature reviews. Cancer*, 14(1), 13-25.
- Rastrelli, M., Tropea, S., Rossi, C., & Alaibac, M. (2014). Melanoma: Epidemiology, Risk Factors, Pathogenesis, Diagnosis and Classification. *International Journal of Experimental and Clinical Pathophysiology and Drug Research*, 28(6), 1005-1011.
- Rodríguez, R., Parra, A., González, S., Molgo, M., Droppelmann, N., Acevedo, F., . . . Uribe, P. (2016). Entendiendo las terapias actuales en melanoma metastásico. *Revista Médica Chile*, 144, 1448-1458.
- Sampat, N., & Minden, A. (2018). Inhibitors of the p21Activated Kinases. *Current Pharmacology Reports*, 4(3), 238-249.
- Sample, A., & He, Y.-Y. (2017). Mechanims and prevention of UV-induced melanoma. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 34, 13-24.
- Saucedo-García, M., & Gavilanes-Ruíz, M. (19 de Enero de 2005). Las MAP Cinasas: Elementos de Señalización en la defensa de las plantas contra patógeno. *Revista de educación bioquímica*, 24(1), 4-11. Recuperado el 11 de Agosto del 2019, de las map cinasas: elementos de señalización en la defensa de las plantas contra patogenos:[http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2005/01/e_4_11_MARIANA_SAUCEDO_GARCIA\[1\].pdf](http://www.facmed.unam.mx/publicaciones/ampb/numeros/2005/01/e_4_11_MARIANA_SAUCEDO_GARCIA[1].pdf)
- Seara-Govea, Y., González-Gámez, S., & González-Pérez, M. (2016). Acral lentiginous melanoma in an adult patient. *MEDISAN*, 20(2), 222-226.

- Semenova, G., & Chernoff, J. (2017). Targeting PAK1. *Biochemical Society Transactions*, 45(1), 79-88.
- Senapedis, W., Crochiere, M., Baloglu, E., & Landesman, Y. (2016). Therapeutic Potential of Targeting PAK Signaling. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 16(1), 75-88.
- SeraMed . (2017). SeraMed. Recuperado el 8 de Junio del 2019, de Identificar lunares y melanomas: <https://seramed.es/wp-content/uploads/2017/06/Identificar-lunares-y-melanomas.jpg>
- Sociedad Médica Española de Oncología. (2017). Recuperado el 13 de Septiembre del 2019, de El melanoma es uno de los tumores malignos cuya incidencia sigue aumentando en los últimos años: https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Avances_melanoma_2017.pdf
- Sociedad Mexicana de Oncología. (2016). Prevención y Diagnostico Oportuno en Cáncer. Recuperado el 1 de Agosto del 2019, de https://www.smeo.org.mx/descargables/COPREDOC_GUIA.pdf
- Swick, J., & Maize, J. (2012). Molecular biology of melanoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 67(5), 1074-1054.
- Tanaka, T., Shimizu, M., Kochi, T., & Moriwaki, H. (2013). Chemical-induced Carcinogenesis. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, 5(6), 203-209.
- Tsao, H., Chin, L., Garraway, L., & Fisher, D. (2012). Melanoma: from mutations to medicine. *Genes & Development*, 26(11), 1131-1155.
- Watson, I., Li, L., Cabeceiras, P., Mahdavi, M., Gutschner, T., Genovese, G., . . . Chin, L. (2014). The RAC1 P29S hotspot mutation in melanoma confers resistance to pharmacological inhibition of RAF. *Cancer Research*, 74(17), 4845-4852.
- Yeo, D., He, H., Patel, O., Lowy, A., Baldwin, G., & Nikfarjam, M. (2016). FRAX597, a PAK1 inhibitor, synergistically reduces pancreatic cancer growth when combined with gemcitabine. *Cancer BMC*, 16(24), 2-12.
- Zheng, C.-F., & Guan, K.-L. (1994). Activation of MEK family kinases requires phosphorylation of two conserved Ser/Thr residues. *The EMBO Journal*, 13(5), 1123-1131.
- Zhou, B., Der, C., & Cox, A. (2016). The role of wild type RAS isoforms in cancer. *Seminars in cell & Developmental Biology*, 58, 60-69.