

## **ACCION DE LA VITAMINA D EN INTESTINO**

**Ana J. Russo de Boland**

**Departamento de Biología, Bioquímica y Farmacia. Universidad Nacional del Sur 8000 Bahia Blanca. E-mail: [aboland@criba.edu.ar](mailto:aboland@criba.edu.ar)**

## Resumen

La vitamina D desempeña un rol central en la regulación de la homeostasis de calcio, modulando los flujos de calcio hacia y desde el medio extracelular. La vitamina D, proveniente de la dieta o de la conversión del 7-dehidrocolesterol en la piel, durante la exposición a la luz ultravioleta, es transportada por el plasma al hígado donde se convierte en 25(OH)-vitamina D<sub>3</sub>, el que luego en riñón es transformado por la 1 $\alpha$ -hidroxilasa en la forma hormonalmente activa 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> ó calcitriol. El calcitriol actúa a través de un mecanismo genómico mediado por un receptor intracelular, típico de hormonas esteroidales y además produce efectos rápidos sobre el transporte de calcio que son independientes de la acción génica. La absorción intestinal de calcio es un proceso saturable y dependiente de energía. El calcio entra desde el lumen a la célula intestinal a través de la membrana de borde en cepillo (BBM). La proteína ligadora de calcio (calbindina D9 K) facilita la absorción de calcio acarreandolo hacia la membrana basolateral (BLM) donde el calcio es extruido al sistema vascular por la Ca-ATPasa, el anti-porter Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> y exocitosis. El principal efecto genómico del calcitriol en el metabolismo del calcio es aumentar la absorción intestinal de calcio induciendo la síntesis de varias proteínas, incluyendo a la calbindina D9 K y a la Ca-ATPasa, involucradas en el transporte de calcio intestinal. En células intestinales la hormona activa, en forma rápida y transiente, las vías mensajeras intracelulares adenilil ciclasa/AMPc/PKA y fosfolipasa C/IP3/DAG/PKC que participan en la regulación del calcio intracelular promoviendo el influjo de calcio a través de canales dependientes de voltaje, y provocando la liberación de calcio de los depósitos intracelulares. En estas células, el calcitriol también estimula vías de señalización intracelular ligadas a la fosforilación en tirosina que conducen a la activación de la tirosina quinasa citosólica c-Src la que participa en la fosforilación de la fosfolipasa C $\gamma$  y de las proteínas quinasas reguladas por mitógenos (MAP quinasas) ERK1 y ERK2, enzimas que regulan la proliferación celular. Como consecuencia de la activación de ERK1 y ERK2, la hormona induce en células intestinales la expresión de la oncoproteína c-Fos, y estimula la síntesis de ADN.

**Palabras clave:** *Vitamina D, intestino, transporte de calcio, transducción de señales, MAP quinasas*

La Vitamina D<sub>3</sub> desempeña una función primordial en la regulación del metabolismo del calcio y fósforo en vertebrados. También participa en otras importantes funciones biológicas regulando la proliferación y diferenciación celular y el sistema inmune (1). Los órganos clásicos de acción de la hormona son intestino, hueso y riñón donde se han encontrado receptores específicos (2). Además de los órganos clásicos, se han encontrado receptores para la hormona en una gran variedad de tejidos incluyendo el músculo esquelético y cardíaco. Los organismos superiores obtienen Vitamina D de la dieta o de la conversión del 7-dehidrocolesterol en la piel, durante la exposición a la luz ultravioleta. Para que sea biológicamente activa, la Vitamina D tiene que ser metabolizada en el organismo a productos mas polares (3). Es transportada por la sangre al hígado donde es hidroxilada ( 25(OH)-vitamina D<sub>3</sub>), y luego al riñón donde sufre una segunda hidroxilación para convertirse en la forma hormonalmente activa 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamina D<sub>3</sub> ó calcitriol.

### **Absorción intestinal de calcio**

El calcitriol es el principal regulador de la absorción intestinal de calcio. El calcio se absorbe en el intestino delgado a través de un proceso saturable y dependiente de energía (transcelular), localizado en el duodeno y de un proceso pasivo (paracelular) que funciona a lo largo de todo el intestino (4). El proceso transcelular comprende tres fases: (A) entrada del calcio desde el lumen a la célula intestinal a través de canales de calcio especializados (TRPV5 y TRPV6), localizados en la membrana de borde en cepillo (BBM), (B) difusión intracelular, mediada por la proteína citosólica ligadora de calcio (calbindinD-9k) y (C) extrusión del calcio al sistema vascular, mediado por la Ca-ATPasa y el anti-porter Na<sup>+</sup>/Ca<sup>2+</sup> localizados en la membrana basolateral (BLM) (**Fig. 1**).

La hormona regula el transporte de calcio en el intestino mediante dos mecanismos: un mecanismo genómico y un mecanismo rápido independiente de la acción génica (**Fig. 2**).

**Mecanismo genómico:** Es similar al de otras hormonas esteroidales y es mediado por una interacción esteroespecífica del calcitriol con su receptor VDR, el cual forma heterodímeros con el receptor retinoico X (RXR) (5). Luego de unirse al VDR, en el citosol o núcleo, el complejo VDR-calcitriol se asocia, en el núcleo de la célula intestinal, con secuencias específicas del ADN. Se forman nuevas moléculas de ARN mensajero que codifican la síntesis de proteínas esenciales para la absorción intestinal de calcio. Las calbindinas (6), proteínas ligadoras de calcio involucradas en el transporte y regulación intracelular del calcio, son el producto génico mejor entendido y más estudiado. La hormona también induce la biosíntesis de los canales de calcio de la BBM, TRPV5 (CaT1) y TRPV6 (CaT2) (7), involucrados en el transporte transcelular de calcio y la Ca-ATPasa y el antiporter  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ , involucrados en la extrucción del calcio intestinal (8).

**Mecanismo no-genómico:** La hormona estimula la entrada de calcio a la célula intestinal a través de poros o canales de calcio localizados en la membrana basolateral. El cierre y la apertura de estos canales es controlado por el potencial de la membrana (canales sensibles a voltaje) y regulados por fosforilación de las proteínas que forman el poro o canal. Se ha demostrado que el agonista de canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje BAY K8644, de la familia de dihidropiridinas, estimula el flujo de  $\text{Ca}^{2+}$  de igual forma que concentraciones fisiológicas de calcitriol. Mientras que el antagonista de estos canales de  $\text{Ca}^{2+}$  nifedipina bloquea el incremento inducido por la hormona (9). Se comprobó que el calcitriol estimula la actividad de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  dependientes de voltaje a través de fosforilaciones mediadas por las proteínas quinasas A y C (**Fig. 3**), provocando la elevación de la concentración intracelular de calcio (10, 11).

## **Activación de vías mensajeras**

La adenilil ciclasa (AC) desempeña un rol clave en la transducción de señales hormonales, generando AMPc, este segundo mensajero activa a la proteína quinasa A (PKA) uniéndose a su subunidad regulatoria (12). En células intestinales de aves y mamíferos, el calcitriol activa, en segundos- minutos, la vía AC/AMPc/PKA (11, 13). La hormona incrementa en más de dos veces los niveles de AMPc y produce un aumento similar en la actividad de la enzima AC en membranas microsomales (13).

Además, en células intestinales, el calcitriol estimula la hidrólisis de polifosfoinositidos por la fosfolipasa C (PLC) generando los segundos mensajeros inositol trifosfato (IP3) y diacilglicerol (DAG) (14-16). El DAG activa a la proteína quinasa C y el IP3 moviliza calcio de los depósitos de calcio intracelular. En células duodenales, el calcitriol induce un rápido aumento de la concentración de calcio citosólico, debido a la movilización de  $\text{Ca}^{2+}$  de depósitos endógenos, seguido de un aumento sostenido que proviene del medio extracelular (17). Este aumento transiente de la concentración de calcio intracelular estimula el proceso de exocitosis y la actividad de la Ca-ATPasa en la membrana basolateral del enterocito, lo que conduce a un rápido aumento del pasaje de calcio al sistema vascular.

## **Receptores asociados a membrana**

Los efectos rápidos del calcitriol, que se manifiestan en segundos-minutos, inducen la regulación secundaria de genes que resultan en los efectos genómicos. Algunos efectos rápidos iniciados en la membrana plasmática, son específicos de esta hormona esteroidea y pueden ser inhibidos por antagonistas del calcitriol. Esto ha estimulado a los investigadores a buscar receptores específicos asociados a la membrana plasmática. Recientemente se ha aportado evidencia de la existencia de un receptor para calcitriol en la membrana basolateral de células intestinales (18). Es una proteína de 64 Kd que se la denominó 1,25D3-MARRS

y en el 2004, el ADNc que codifica para esta proteína ha sido clonado en duodeno de aves (19). Evidencia experimental de la importancia fisiológica de los efectos rápidos iniciados en la membrana plasmática, demuestran que el ligado de la proteína 1,25D3MARRS correlacionan con la estimulación de vías de transducción de señales y transporte de calcio en intestino (20), evidenciando la independencia de los efectos no-genómicos del receptor nuclear.

Sin embargo en otros tejidos se ha demostrado la participación del receptor nuclear (VDR) tradicional en la iniciación de los efectos rápidos en la membrana plasmática. Esta hipótesis es sustentada por el trabajo de Erben y colaboradores (21), los que demuestran que desaparecen los efectos rápidos no-genómicos por disrupción del VDR en ratones. Por lo tanto, el problema de la señalización a nivel de membrana y su conexión con el receptor clásico nuclear en intestino deberá ser más profundamente estudiado.

### **Activación de cascadas mitogénicas**

En estas células, el calcitriol también estimula vías de señalización intracelular ligadas a la fosforilación en tirosina que conducen a la activación de la fosfolipasa C $\gamma$  y de las proteínas quinasas reguladas por mitógenos (MAP quinasas) ERK1 y ERK2 (22, 23), enzimas que regulan la proliferación celular (24). La hormona aumenta ya al minuto la actividad de estas MAP quinasas, y su fosforilación en residuos de tirosina, con una cinética comparable con los cambios observados en la actividad enzimática (23). Se ha demostrado que la tirosina citosólica c-Src participa en la fosforilación de las MAP quinasas ERK1 y ERK2, ya que PP1, un inhibidor específico de esta familia de quinasas suprime la fosforilación de ERK1/2 inducida por calcitriol (23). Hasta el presente, se desconoce como es transmitida la señal del calcitriol desde su receptor de membrana a la tirosina quinasa citosólica c-Src.

La fosfatidil inositol 3-quinasa (PI3K), es miembro de una familia de quinasas lipídicas, implicada en muchos procesos fisiológicos, entre ellos, regulación de la proliferación, diferenciación y supervivencia celular (25). Además de actuar como

quinasa lipídica, PI3K ha sido implicada en la regulación de la cascada de MAP quinastas, específicamente en la activación de ERK1 y ERK2 (26). Sin embargo, en células intestinales, PI3K no participa en la fosforilación de las MAPK inducida por calcitriol. Es más, si bien la hormona activa a PI3K en otros tejidos blanco, en intestino no estimula la actividad enzimática de PI3K ni la fosforilación de su subunidad regulatoria p85 (23).

En células de mamíferos se han identificado tres familias de MAP quinastas: ERK1/2, JNK1/2 y las p38 MAPKs (27). Las tres familias de MAP kinasas son activadas por quinastas (MAP quinasa quinastas) de especificidad dual, que las fosforilan en residuos de tirosina y treonina. Existe evidencia que el calcitriol, además de activar a ERK1/2, también estimula la actividad y fosforilación en tirosina de p38 MAPK siendo máxima la respuesta a los 2 min de exposición a la hormona ( 4-5 veces sobre basales) (28). La fosforilación de p38 por calcitriol depende de la dosis, siendo el mayor estímulo entre 0.1 y 1 nM y es totalmente suprimida por el inhibidor específico de esta quinasa, el compuesto SB 203580. Se demostró que PKA, PKC y la tirosina quinasa citosólica c-Src son parte del mecanismo por el cual el calcitriol activa a p38 MAPK, ya que los efectos de la hormona son atenuados por el antagonista de AMPc, el compuesto Rp-cAMP, el inhibidor de PKC, Ro 318220 y el inhibidor de c-Src PP1 (28).

Los efectos rápidos, no-genómicos del calcitriol parecen modular funciones biológicas e interactuar con el núcleo celular para controlar respuestas genómicas asociadas con la diferenciación y proliferación celular. Se ha demostrado que, como consecuencia de la activación de ERK1/2 y de p38 MAPK, la hormona induce en células intestinales la expresión de la oncoproteína de expresión temprana c-Fos (28). El calcitriol también estimula la síntesis de ADN en las células intestinales a través de la vía mitogénica de las MAP quinastas ERK1/2, ya que la proliferación de estas células inducida por la hormona es suprimida por un inhibidor específico de ERKs, el compuesto PD98059 (**Fig.4**)

Futuras investigaciones nos indicarán si el calcitriol también modula la actividad de JNK y si alguna de las cascadas mitogénicas activadas por la hormona tiene un rol en la apoptosis de las células intestinales.

**Conclusión:** Está demostrado que en células intestinales el calcitriol tiene dos importantes roles: regulación de la absorción intestinal de calcio y activación de cascadas mitogénicas que controlan la proliferación y diferenciación celular. La existencia de un receptor en la membrana plasmática y la activación de flujos de calcio y quinasas, luego del tratamiento con calcitriol, sugiere que el receptor de membrana interactuaría con proteínas G y con tirosinas quinasas no receptoras que inician la señalización intracelular. Sin embargo, hasta el momento, no hay evidencia directa de interacción del receptor de membrana con proteínas G. Si bien se ha acumulado evidencia de la importancia del receptor de membrana en las respuestas rápidas, no-genómicas de la hormona, en otros tejidos se ha demostrado la participación del receptor nuclear tradicional (VDR). A pesar de los importantes avances en este campo en los últimos 15 años, y de la nueva información obtenida de estudios con animales transgénicos y animales donde se ha silenciado la expresión del VDR, muchas preguntas importantes sobre la conexión de las respuestas genómicas y las iniciadas en la membrana plasmática necesitan ser resueltas.

## REFERENCIAS

1. Walters MR. Newly identified actions of the vitamin D endocrine system. *Endocr. Rev.* 1992; 13: 719-764
2. Stumpf WE, Sar M, Reid FA, et al. Target cells for 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in intestinal tract, stomach, kidney, skin, pituitary, and parathyroid. *Science* 1979;206:1188–90.
3. Holick MF. Vitamin D: photobiology, metabolism, mechanism of action, and clinical applications. In: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research, 2003:129–37.
4. Fullner CS. Intestinal calcium absorption: calcium entry. *J Nutr.* 1992; 122:644-50.



5. Kimmel-Jehan C, Jehan F, and DeLuca HF. Salt concentration determines 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> dependency of vitamin D receptor-retinoid X receptor-vitamin D-responsive element complex formation. *Arch Biochem Biophys* 1997; 341: 75–80.
6. Christakos S, Barletta F, Huening M, Dhawan P, Liu Y, Porta A, Peng X. Vitamin D target proteins: function and regulation. *J Cell Biochem*. 2003; 88:238-44.
7. Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ. Epithelial calcium channels: from identification to function and regulation. *Pflugers Arch*. 2003; 446:304-308.
8. Pannabecker TL, Chandler JS, Wasserman RH. Vitamin-D-dependent transcriptional regulation of the intestinal plasma membrane calcium pump. *Biochem Biophys Res Commun*. 1995; 213:499-505.
9. Boland AR de; Nemere I; Norman AW. Ca<sup>2+</sup>-channel agonist BAY K8644 mimicks 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> rapid enhancement of Ca<sup>2+</sup> transport in the perfused duodenum. *Biochemical Biophysical Research Communications* 1990; 166: 217-222.
10. Boland AR de; Norman AW. Evidence for involvement of protein kinase C and cAMP-dependent protein kinase in the 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>-mediated rapid stimulation of intestinal Ca<sup>2+</sup> transport. *Endocrinology* 1990; 127: 39-45.
11. Boland AR de; Norman AW. Influx of extracellular calcium mediate 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>-dependent rapid stimulation of duodenal Ca<sup>2+</sup> transport. *Endocrinology* 1990; 127: 2475-2480
12. Soderling T. Protein kinases, regulation by autoinhibitory domains. *J. Biol. Chem*. 1990; 265: 1823-1826.
13. Massheimer V, Boland RL and Boland AR de. Rapid 1,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> stimulation of calcium uptake by rat intestinal cells involves a dihydropyridine-sensitive cAMP-dependent pathway. *Cellular Signalling* 1994; 6 (3): 299-304.
14. Wali RK, Baum CL, Sitrin MD and Brasitus TA. 1,25(OH)<sub>2</sub> vitamin D<sub>3</sub> stimulates membrane phosphoinositide turnover, activates protein kinase C, and increases cytosolic calcium in rat colonic epithelium. *J. Clin. Invest*. 1990; 85: 1296-1303.

**15.** Wali RK, Baum CL, Bolt MJC, Brasitus TA and Sitrin MD. 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> inhibits Na(+)-H<sup>+</sup> exchange by stimulating membrane phosphoinositide turnover and increasing cytosolic calcium in CaCo-2 cells. *Endocrinology* 1992;131: 1125-1133.

**16.** Boland A.R. de, Facchinetti M.M., Balogh G., Massheimer V. and Boland R.L. Age-associated decrease in inositol 1,4,5-trisphosphate and diacylglycerol generation by 1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub> in rat intestine. *Cellular Signalling* 1996; 8: 153-157.

**17.** Boland A.R. de and Nemere I. Rapid actions of Vitamin D compounds. *Journal of Cellular Biochemistry* 1992; 49: 32-36.

**18.** Nemere, I., Dormanen, M.C., Hammond, M.W., Okamura, W.H., Norman, A.W. Identification of a specific binding protein for 1 $\alpha$ ,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> in basal-lateral membranes of chick intestinal epithelium and relationship to transcalcaltachia. *J. Biol. Chem.* 1994; 269, 23750-23756.

**19.** Nemere, I., Farach-Carson, M.C., Rohe, B., Sterling, T.M., Norman, A.W., Boyan, B.D., and Safford, S.E. Ribozyme knockdown functionally links a 1,25(OH)<sub>2</sub>D<sub>3</sub> membrane binding protein (1,25D<sub>3</sub>-MARRS) and phosphate uptake in intestinal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004; 101: 7392-7397

**20.** Larsson B. and Nemere I. Effect of growth and maturation on membrane-initiated actions of 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>. II. Calcium transport, receptor kinetics and signal transduction in intestine of female chickens. *J. Cell. Biochem.* 2003; 90: 901-913.

**21.** Erben, R.G., Soegiarto, D.W., Weber, K., Zeitz, U., Lieberherr, M., Gniadecki, R., Moller, G., Adamski, J., Balling, R. 2002. Deletion of deoxyribonucleic acid binding domain of the vitamin D receptor abrogates genomic and nongenomic functions of vitamin D. *Mol Endocrinol.* 2002; 16: 1524-1537.

**22.** Boland A.R. de and Norman A.W. "1,25(OH)<sub>2</sub>-vitamin D<sub>3</sub>-signaling in chick enterocytes: Enhancement of tyrosine phosphorylation and rapid activation of MAP kinase" *Journal of Cellular Biochemistry* 1998; 69: 470-482.

**23.** Gonzalez Pardo V. and Russo de Boland A. Tyrosine phosphorylation signaling dependent on 1 $\alpha$ ,25(OH)<sub>2</sub>-Vitamin D<sub>3</sub> in rat intestinal cells: *Effect of ageing*". *Journal of Biochemistry and Cell Biology* 2004; 36: 489-504.

**24.** Marshall CJ . Specificity of receptor tyrosine kinase signaling: transient versus sustained extracellular signal-regulated kinase activation. *Cell* 1995; 80: 179-185.

**25.** Fruman, D. A., Meyers, R. E. & Cantley, L. C. Phosphoinositide kinases. *Annu. Rev. Biochem.* 1998; 67: 481-507.

- 26.** vonWillebrand, M., Jascur, T., BonnefoyBerard, N., Yano, H., Altman, A., Matsuda, Y. & Mustelin, T. Inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase blocks T cell antigen receptor/CD3-induced activation of the mitogen-activated kinase Erk2. *Eur. J. Biochem.* 1996; 235: 828–835.
- 27.** Murga,C.,Fukuhara,S.,and Gutkind,J.S. Novel Molecular Mediators in the Pathway Connecting G-protein-coupled Receptors to MAP Kinase Cascades.*Trends Endocrinol Metab* 1999; 10: 122- 127.
- 28.** González Pardo V., R. Boland and A. Russo de Boland . $1\alpha,25(\text{OH})_2$ -Vitamin D<sub>3</sub> stimulates intestinal cell p38 MAPK activity and increases c-fos expression. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 2005 (En Prensa)

### **FIGURA 1 Transporte epitelial de calcio**

Las células intestinales absorben calcio por medio de un transportador paracelular y transcelular. El transporte pasivo y paracelular de  $\text{Ca}^{2+}$  es dirigido por un gradiente electroquímico (flecha azul). El calcitriol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ) estimula las etapas individuales del transporte transcelular de  $\text{Ca}^{2+}$  incrementando los niveles de expresión de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  luminal, las calbindinas y los sistemas de extrusión. El transporte transcelular de  $\text{Ca}^{2+}$  ocurre en tres etapas: entrada de  $\text{Ca}^{2+}$  a través de los canales de  $\text{Ca}^{2+}$  (TRPV5 y TRPV6); difusión del  $\text{Ca}^{2+}$  unido a las calbindinas a la membrana basolateral y extrusión del  $\text{Ca}^{2+}$  vía la  $\text{Ca}^{2+}$  ATPasa (PMCA1b) y el intercambiador  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$  (NCX1). Esto resulta en una neta absorción de  $\text{Ca}^{2+}$  desde el espacio luminal al compartimento extracelular.

### **FIGURA 2. Mecanismo de acción del Calcitriol en células intestinales**

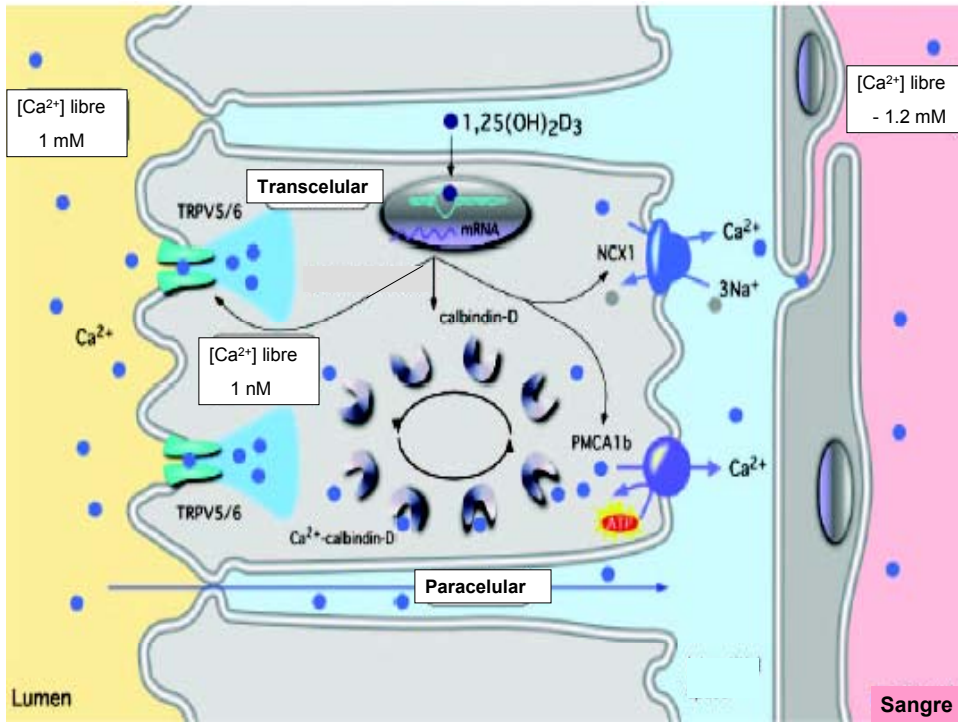
El calcitriol actúa en el intestino a través de dos mecanismos: Uno típico de hormonas esteroideas, uniéndose con su receptor (VDR) específico en el citosol o núcleo, el complejo H-VDR interactúa en el núcleo con secuencias específicas de ADN, induciendo la transcripción génica y la síntesis de nuevas proteínas. El otro mecanismo es a nivel de membrana, independiente de la síntesis de nuevas proteínas, activado vía de transducción de señales que conducen en pocos segundos, minutos a una respuesta biológica, siendo la más importante el aumento del calcio intracelular.

### **FIGURA 3. Apertura de los canales de $\text{Ca}^{2+}$ -dependientes de voltaje por fosforilaciones mediadas por PKA y PKC.**

El tratamiento con calcitriol provoca la activación de las kinasas A y C, las que fosforilan los canales de calcio dependientes de voltaje (tipo L) en la membrana basolateral (BLM), esto provoca la apertura del canal y por consiguiente la entrada de calcio al enterocito.

### **FIGURA 4. Estimulación de vías mitogénicas por Calcitriol**

El calcitriol activa a la tirosina quinasa citosólica cSrc, luego Src inicia la cascada de las ERKs fosforilando en tirosina a proteínas adaptadoras, seguido de la activación de Ras y Raf quinasa. Raf fosforila a MEK, que a su vez activa a ERK por fosforilación dual en tirosina y treonina. También via c-Src, PKA y PKC la hormona activa a p38 MAPK, la que se fosforila en tirosina y treonina. Una vez activadas, ERK y p38 MAPK se translocan al núcleo, donde inducen la expresión de la oncoproteína c-Fos y la proliferación.



**FIGURA 1**

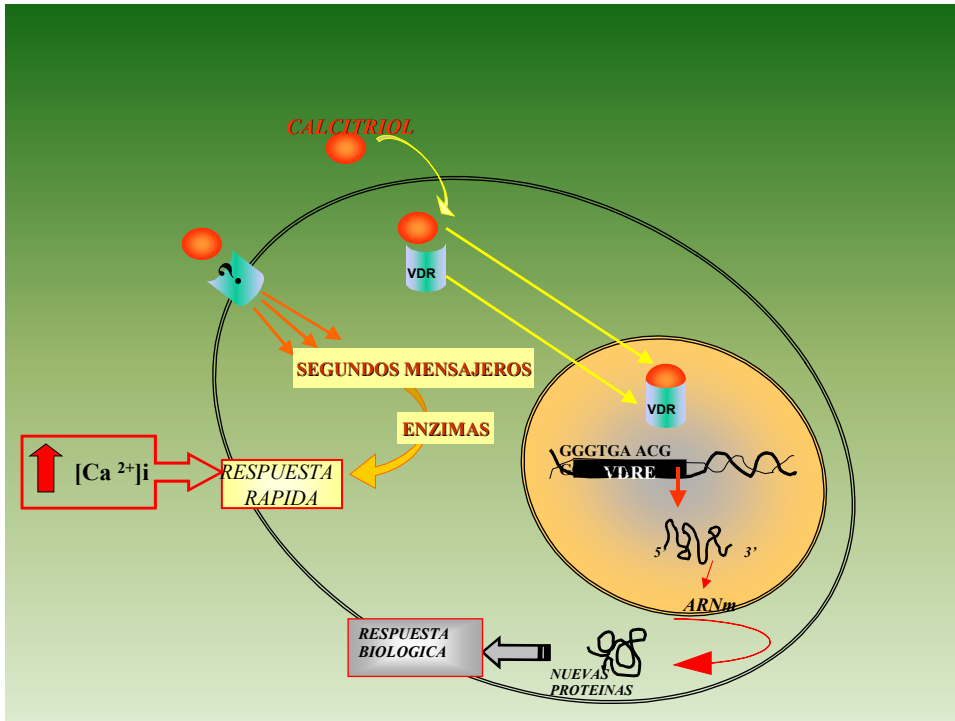


FIGURA 2

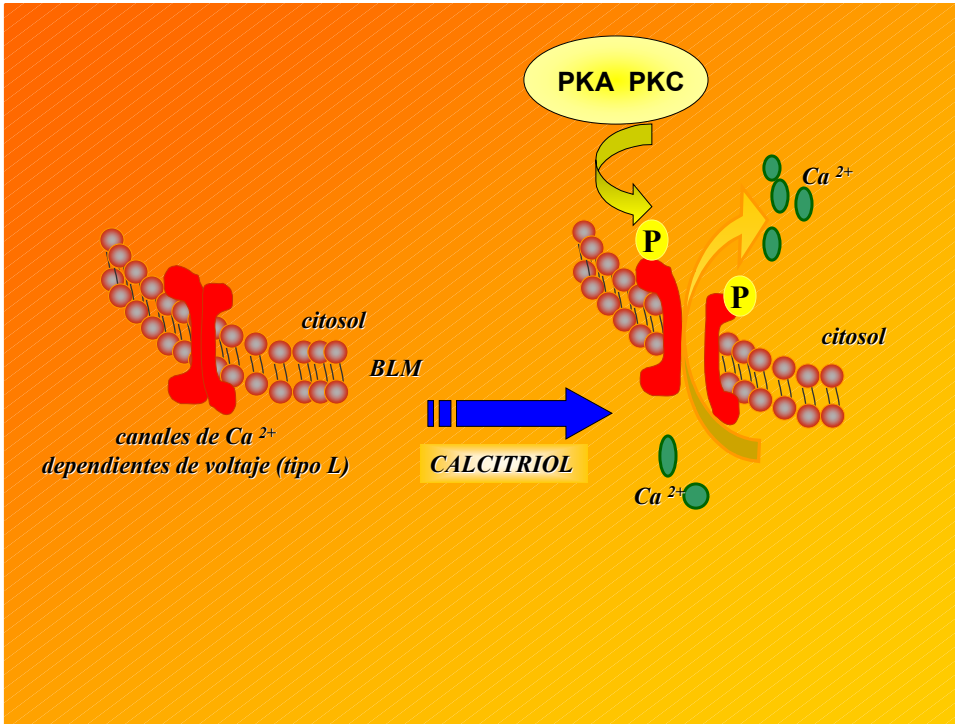


FIGURA 3



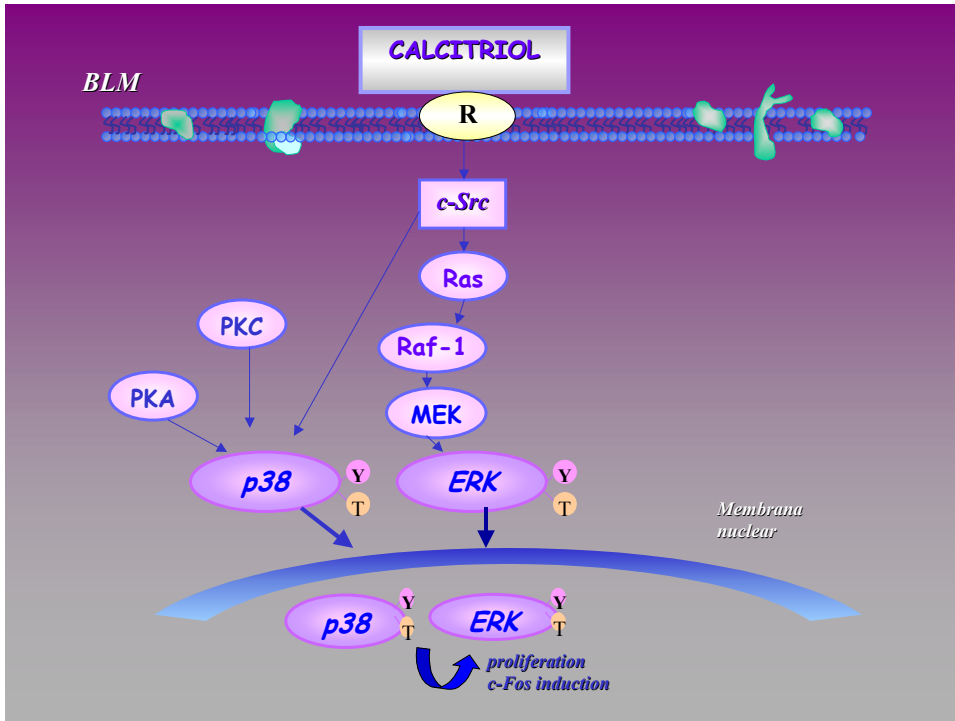


FIGURA 4