

La vía canónica PI3K/AKT/mTOR y sus alteraciones en cáncer

Aldecoa F* 1,2,a; Ávila J 2,b

RESUMEN

La vía PI3K/AKT/mTOR participa en múltiples procesos celulares fundamentales para la célula. Algunas mutaciones genéticas de los componentes de esta vía se han asociado a diversas enfermedades humanas: las más importantes son los carcinomas de mama, tiroides y endometrio, el glioblastoma multiforme, el cáncer de próstata y los linfomas. La vía canónica PI3K/AKT/mTOR se ha estudiado ampliamente en los últimos años. Sin embargo, el conocimiento de la complejidad de sus componentes principales y su interrelación con los elementos de otras vías va en aumento. Por ello, es importantes actualizar cada cierto tiempo la información disponible para la comprensión de este mecanismo. Así mismo, se están y se han desarrollado numerosos ensayos con medicinas selectivas en búsqueda de un tratamiento más inteligente para las enfermedades asociadas a alteraciones de esta vía. Por tanto, realizamos una revisión de esta vía de transducción con el objetivo de tener una visión cercana de su funcionamiento, sus alteraciones y enumerar algunas moléculas promisorias para ser utilizadas en futuros tratamientos.

Palabras clave: Cáncer; Fosfatidilinositol 3-quinasa; Proteínas proto-oncogénicas c-akt; Serina-treonina quinasa TOR (Fuente: DeCS BIREME).

The PI3K/AKT/mTOR canonical pathway and its alterations in cancer

ABSTRACT

The PI3K/AKT/mTOR pathway is involved in multiple cellular processes which are essential for the cells. Some genetic mutations of the components of this pathway have been associated with various human diseases, the most important of which are breast, thyroid and endometrium carcinomas; glioblastoma multiforme; prostate cancer and lymphomas. The PI3K/AKT/mTOR canonical pathway has been extensively studied in recent years. However, as the complexity of its main components and their correlation with the components of other pathways are increasing, it is important to update from time to time the available information to understand this mechanism. Furthermore, many trials have been conducted with selective medicines aimed to look for a more intelligent treatment for diseases associated with alterations in this pathway. Therefore, we review this transduction pathway to take a close look at its functioning and alterations, and to list some promising molecules for future treatments.

Keywords: Neoplasms; Phosphatidylinositol 3-kinase; Proto-oncogene proteins c-akt; TOR serine-threonine kinases (Source: MeSH NLM).

1 Clínica Internacional San Borja. Lima, Perú.

2 Universidad Peruana de Ciencias Aplicadas (UPC), Facultad de Medicina. Lima, Perú.

a Médico Oncólogo, Maestría en Medicina.

b Médico cirujano, Coordinador de Línea de Estructura y Función.

*Autor corresponsal.

INTRODUCCIÓN

Los organismos multicelulares utilizan diversas formas de señalización celular para controlar los mecanismos de crecimiento, migración, supervivencia y diferenciación. Además, involucran una gran cantidad de ligandos (como proteínas, péptidos y ciertos lípidos) que se unen a receptores, los cuales propician cambios conformacionales que causan reacciones en cascada de diversas proteínas (transducción de señales) las que, frecuentemente, convergen en algunas vías intracelulares bien conservadas y están vinculadas a la regulación transcripcional de los programas de genes ⁽¹⁾. Una de las vías más ampliamente estudiada en las últimas décadas ha sido la vía PI3K/AKT/mTOR, cuyos componentes participan en una amplia gama de procesos de regulación celular como crecimiento, proliferación, apoptosis, metabolismo, migración, inmunidad y secreción celular. Además, las aberraciones en la señalización de PI3K/AKT/mTOR contribuyen a un espectro igualmente amplio de enfermedades humanas como cáncer, trastornos inmunológicos, trastornos neurológicos, diabetes, sobrecrecimiento de tejidos localizados y enfermedades cardiovasculares ⁽²⁻⁴⁾.

El cáncer involucra una serie de alteraciones genéticas y epigenéticas que se van adquiriendo a través del tiempo mediante múltiples pasos. No todas las mutaciones genómicas afectan la función celular (mutaciones pasajeras), pero ciertas mutaciones son clave para el desarrollo del cáncer y generan ventajas para el crecimiento selectivo (mutaciones conductoras). Dentro de este contexto, las señales de proliferación continua están asociadas al concepto de oncogenes, los cuales son genes conductores mutados que favorecen la activación celular o ganancia de funciones. En contraparte, existen los genes supresores de tumores que, por mutaciones en ambos alelos de estos genes conductores, inactivan las funciones de proteínas supresoras, importantes en el control celular. La mayoría de los cánceres son causados por dos y hasta ocho alteraciones conductoras que pueden desarrollarse, a veces, a través de décadas ^(4,5).

Los genes conductores más frecuentemente mutados corresponden a los genes KRAS (16,5 %) y PIK3CA (13,6 %); sin embargo, cuando se evalúa la tasa de mutación en las distintas vías de señalización, existe una correlación con lo mencionado, ya que el 27,9 % de los tumores más frecuentes tuvieron alguna mutación en la vía MAPK; mientras que 17,6 % correspondieron a la vía PI3K/AKT/mTOR. Los cánceres con mayor tasa de mutación en esta última vía son cáncer de mama, colon y endometrio ⁽⁶⁻⁸⁾.

Portanto, la PI3K/AKT/mTOR es una de las vías intracelulares más importantes asociadas al cáncer, lo cual ha llevado al desarrollo de innumerables estudios moleculares y enormes esfuerzos para la síntesis de medicamentos dirigidos a esta

vía de señalización. Hoy, algunos de estos medicamentos se emplean en las distintas fases de los ensayos clínicos, y cada vez es más claro que los inhibidores de PI3K y mTOR son efectivos para detener la progresión tumoral ⁽⁹⁾.

El objetivo de esta revisión sistemática cualitativa es conocer más profundamente el funcionamiento de la vía PI3K/AKT/mTOR, sus elementos participantes, activación, supresión, alteraciones más importantes en el desarrollo del cáncer y principales tipos de cáncer implicados y, de esa manera, tener una visión cercana de su funcionamiento y sus alteraciones.

ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

Las bases de datos consultadas fueron PubMed y Scopus, en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2000 y diciembre de 2020. Las siguientes palabras clave utilizadas se utilizaron en la búsqueda: Fosfatidilinositol 3-Quinasa, Proteínas Proto-Oncogénicas c-akt y Serina-Treonina Quinasas TOR asociadas a cáncer. De los artículos seleccionados, se excluyeron las revisiones repetitivas, ya que las fuentes originales fueron consideradas prioritarias. Fueron incluidas las enfermedades más importantes ligadas a las alteraciones de la vía de señalización PI3K: carcinoma de mama, carcinoma de tiroides, glioblastoma multiforme, carcinoma endometrial, cáncer de próstata y linfomas.

FOSFOLÍPIDOS DE LA MEMBRANA CELULAR: FOSFATIDIL INOSITOL

Los fosfoglicéridos o glicerofosfolípidos son los principales constituyentes lipídicos de la membrana celular. Están compuestos de una molécula de glicerol, en la que se han esterificado dos ácidos grasos y un grupo fosfato unido a un alcohol o un aminoalcohol. Una fracción baja de los fosfoglicéridos corresponde a los fosfolípidos de inositol, los cuales se concentran en la superficie citosólica de membranas y se sintetizan en el retículo endoplásmico, principalmente. Más que una función estructural, los fosfolípidos de la membrana celular tienen importantes roles en la señalización celular ⁽¹⁰⁾.

El fosfatidilinositol (PI) puede fosforilarse a través de cinasas específicas y de forma selectiva en las posiciones 3, 4 y 5 para generar siete especies únicas, de las cuales tres son monofosfatos; tres, bifosfatos, y un trifosfato ⁽¹¹⁾. Los monómeros son el fosfatidilinositol 3 fosfato (PI3P), asociado con la formación de membranas endosómicas y con la preformación de autofagosomas, presumiblemente en el retículo endoplásmico ⁽¹²⁾; el fosfatidilinositol 4 fosfato (PI4P), aún sin un rol claro en regulación celular, pero que es un sustrato importante en la formación de fosfatidilinositol 4,5 bifosfato ⁽¹³⁾; y el fosfatidilinositol 5 fosfato (PI5P), que tiene funciones regulatorias ⁽¹⁴⁾. Los bifosfatos son los siguientes: el fosfatidilinositol 4,5

bifosfato [PI(4,5)P₂], intermediario esencial que, a través de la estimulación de un receptor, activa la fosfolipasa C (PLC) que hidroliza PI(4,5)P₂ para generar diacilglicerol (DAG) e inositol-1,4,5-trisfosfato (IP₃), los cuales inician así una cascada de señalización en relación a la liberación de calcio del retículo endoplásmico⁽¹⁵⁾; el fosfatidilinositol 3,5 bifosfato [PI(3,5)P₂], que no ha sido suficientemente

estudiado, pero tendría injerencia en la homeostasis celular y en la adaptación⁽¹⁶⁾; el fosfatidilinositol 3,4 bifosfato [PI(3,4)P₂], que parece tener un papel significativo en la migración celular mediante la unión a reguladores citoesqueléticos específicos⁽¹⁷⁾. Finalmente, el fosfatidilinositol 3,4,5 trifosfato [PI(3,4,5)P₃], que sería el más importante en relación a su función celular (Figura 1).

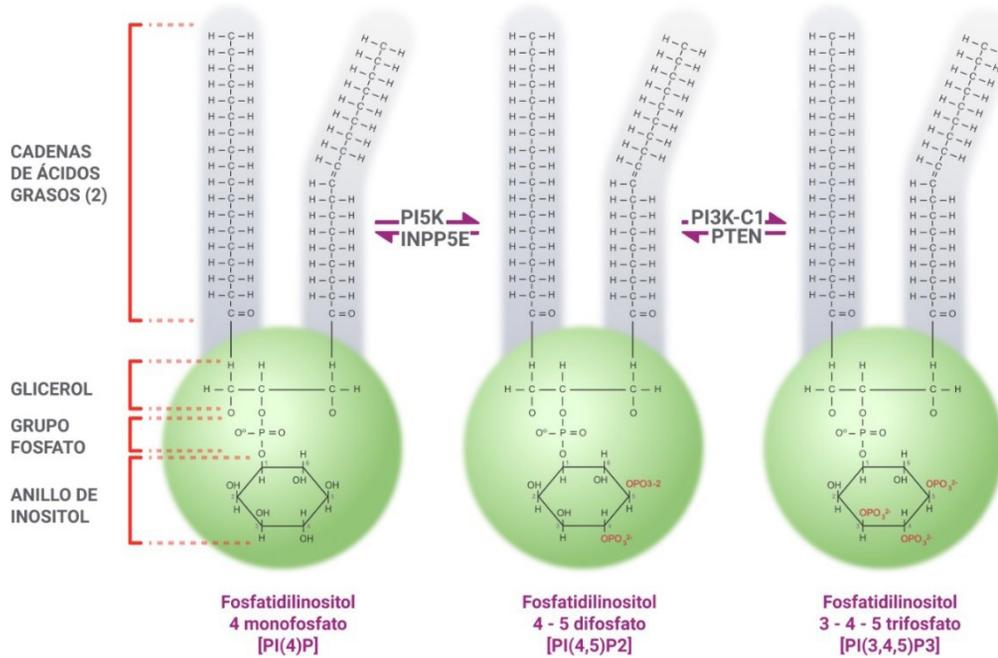


Figura 1. Formación del fosfatidil-inositol-3,4,5 trifosfato (PIP₃)

El fosfatidilinositol 4 monofosfato es transformado en fosfatidil inositol 4,5 difosfato o PIP₂ a través de la enzima fosfoinositol 5 quinasa (PI5K) y es revertida por la fosfatasa Inositol polifosfato 5-fosfatasa E (INPP5E). PIP₂ es convertido a PIP₃ por la enzima fosfatidilinositol 3 quinasa C1 (PI3K-C1). La fosfatidilinositol-3,4,5-trisfosfato 3-fosfatasa (PTEN) revertirá esta reacción, lo que la hace un punto de regulación muy importante.

ACTIVACIÓN DE PI3K

Existe un grupo de enzimas de la familia fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K), cuyas funciones son fosforilar el grupo hidroxilo de la posición 3' del anillo de inositol en la membrana plasmática y generar segundos mensajeros importantes tales como fosfatidilinositol-3,4-bifosfato [PI(3,4)P₂] y fosfatidilinositol-3,4,5-trifosfato [PI(3,4,5)P₃]. Conocemos actualmente tres diferentes clases de PI3K, que a su vez se dividen en subclases según su afinidad por algunos sustratos, su homología y las funciones que cumplen⁽¹⁸⁾. La clase I es la mejor caracterizada en cuanto a su implicancia en la patogénesis del cáncer y sus PI3K

se dividen en subclase IA y IB. La clase II incluye tres enzimas diferentes (PI3K-C2α, PI3K-C2B y PI3K-C2γ) y aún es un enigma, a pesar de los estudios recientes que brindan pistas novedosas sobre su papel en la transducción de señales. Finalmente, solo hay un miembro conocido de clase III (PI3K-C3 o Vps34), que está implicado en la respuesta celular a los cambios nutricionales⁽¹⁹⁾.

PI3K clase IA consiste de una de tres isoformas catalíticas (p110 a, b, y d) codificadas por los genes *PIK3CA*, *PIK3CB*, y *PIK3CD*, y una subunidad reguladora, que puede ser p85α o sus variantes por *splicing* (p55α y p50α), p85B o p55g (Figura 2).

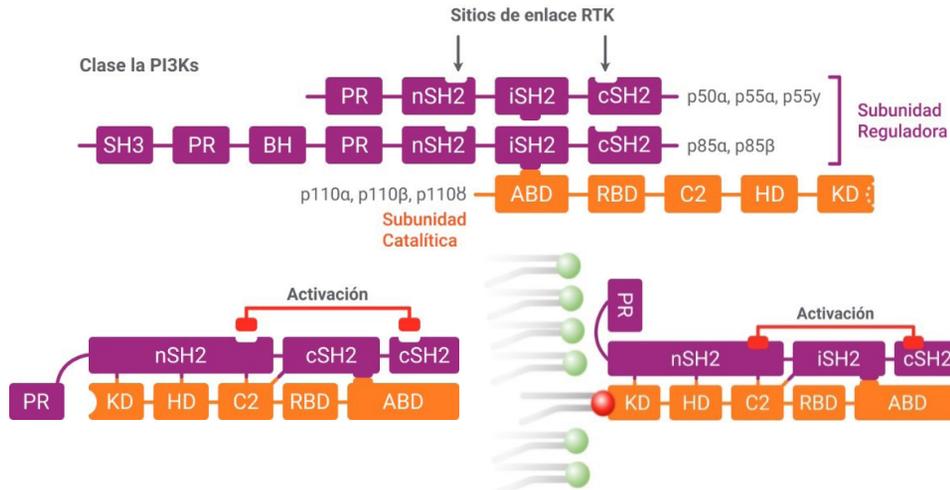


Figura 2. Estructura y activación del fosfatidilinositol 3 quinasa (PI3K)

Parte superior: la proteína PI3K clase IA consiste de una de 3 isoformas catalíticas [p110 a, b, y d (anaranjado)] y una subunidad reguladora, que puede ser p85α, p85β, p50α, p55α o p55γ (violeta). **Parte inferior izquierda:** la fosforilación de la subunidad p85 permite un cambio conformacional de la molécula de PI3K exponiendo el dominio con actividad catalítica de la proteína p110 (KD). **Parte inferior derecha:** como consecuencia, un grupo fosfato se agrega al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2), transformándolo en fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato (PIP3), a nivel de la membrana celular. PR: Dominio rico en prolina; SH2: homólogo 2 de la proteína Src; nSH2, cSH2 e iSH2 (dominios SH2 N- y C-terminal e inter SH2; KD: dominio quinasa; HD: dominio helical; C2: dominio C2; RBD: dominio de ligando; ABD: dominio del ligando adaptador.

En condiciones fisiológicas, PI3K se activa mediante señales extracelulares como factores de crecimiento (factor de crecimiento epidérmico, factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de crecimiento similar a la insulina), citoquinas, hormonas, entre otros, que interactúan con un receptor tirosina quinasa (RTK), lo cual induce a su dimerización y producción de cambios conformacionales a partir de la fosforilación de los residuos de tirosina en las regiones citoplasmáticas del RTK (Figura 3A). Estos cambios en el dominio citoplasmático del RTK permiten el

reclutamiento de proteínas adaptadoras (IRS1-2, SHC, GRB2 y GAB2), las cuales activan la proteína RAS, o directamente a PI3K, lo que resulta, al final, en la activación alostérica de PI3K (20,21). A nivel molecular, la fosforilación de la subunidad p85 en forma directa o a través de los intermediarios permite un cambio conformacional de la molécula de PI3K que expone el dominio con actividad catalítica de la proteína p110; en consecuencia, un grupo fosfato se agrega al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) y lo transforma en fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato (PIP3) (22) (Figuras 3B y 3C).

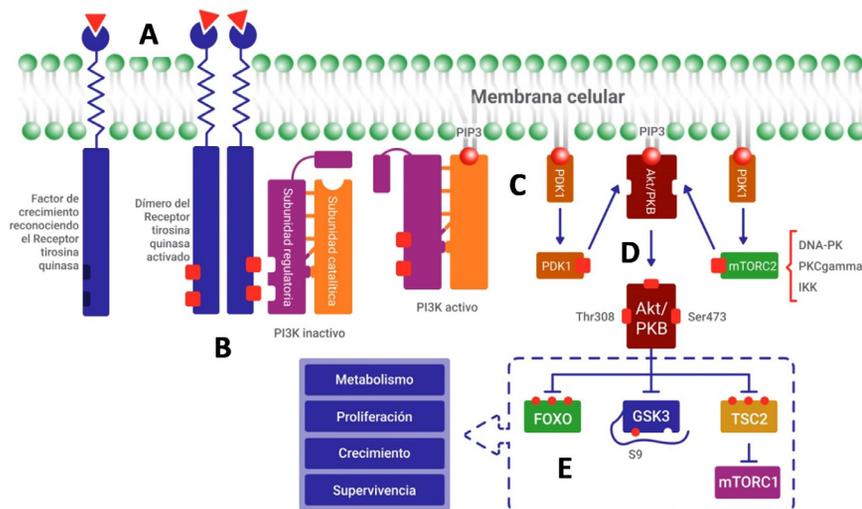


Figura 3. Visión general de la vía PI3K/AKT/mTOR

(A) PI3K se activa por distintas señales que interactúan con un receptor tirosina quinasa (RTK); (B) la dimerización del receptor produce cambios conformacionales en las regiones citoplasmáticas del RTK; (C) se produce la activación de PI3K por fosforilación de la subunidad p85 y cambio conformacional de la molécula de PI3K que expone el dominio catalítico de p110 y un grupo fosfato se agrega al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP₂), transformándolo en fosfatidilinositol (3,4,5) trifosfato (PIP₃); (D) se induce la aproximación a la membrana celular de AKT y su posterior activación de AKT/PKB a través de la fosforilación de PDK1 en el residuo treonina 308 y de mTORC2 en el residuo serina 473, u otros mediadores; (E) finalmente, AKT actúa sobre FOXO, GSK3 y TSC2 (que deprime el complejo mTORC1), que interactúan sobre una malla amplia de otros factores que intervienen en el metabolismo, proliferación, crecimiento, supervivencia y otras características celulares.

ACTIVACIÓN DE AKT

Entre las quinasas convencionales, la familia AGC (derivado de las proteínas quinasas A, G y C) es un subtipo de quinasas serina/treoninas específicas ligadas a las proteínas G, dentro de las cuales están la proteína quinasa B (PKB), mejor conocida como Akt, algunos de los sustratos de mTORC2, quinasas inducidas por suero/glucocorticoides (SGK) y la proteína quinasa C (PKC). Akt es fundamental en la regulación del metabolismo, supervivencia, motilidad, transcripción y progresión del ciclo celular⁽²³⁾.

La producción de PI(3-4)P₂ y PIP₃ es esencial para el reclutamiento y activación de la proteína Akt derivada de la activación del RTK. Hay tres isoformas de Akt, cada una compuesta por un dominio de homología de Pleckstrin (PH) en el extremo N-terminal, un dominio quinasa interno y un dominio regulador C-terminal. El dominio PH aislado de cada isoforma de Akt puede unirse al PI(3-4)P₂ o PIP₃ con afinidad similar, pero en el contexto de la proteína completa, Akt1 y 3 se unen preferentemente a PIP₃, mientras Akt2 se une preferentemente a PI(3-4)P₂⁽²⁴⁾. De cualquier manera, esta unión provoca el reclutamiento de Akt en la membrana celular, donde se les unirá otra serina/treonina quinasa que contiene el dominio PH, conocida como quinasa 1 dependiente de 3-fosfoinositol (PDK1), la cual fosforila AKT en el residuo de treonina 308 (Thr308) y produce un aumento sustancial en la actividad de Akt⁽²⁵⁾. Sin embargo, para una activación completa, AKT necesita ser fosforilada en un residuo de serina en posición 473 (Ser473), en particular por mTORC2⁽²⁶⁾, pero se ha visto que también puede fosforilarse por otras quinasas como DNA-PK⁽²⁷⁾, PKCγ⁽²⁸⁾, IKK⁽²⁹⁾ o por autofosforilación de AKT⁽³⁰⁾ (Figura 3D).

La Akt fosforilada actúa activando o inhibiendo diferentes proteínas ubicadas en la membrana plasmática, citosol o en el núcleo celular, de tal forma que existen más de 100 proteínas de numerosas clases funcionales reportadas en la literatura, que incluyen quinasas proteicas y lipídicas, factores de transcripción, reguladores de proteínas G pequeñas y del tráfico de vesículas, enzimas metabólicas, ubiquitina ligasas E3, reguladores del ciclo celular y muchos otros. Akt fosforila estas proteínas a nivel de los residuos serina y treonina, dentro de regiones de reconocimiento específicas, para activar o, lo más frecuente, inhibir la función de la proteína objetivo⁽³¹⁾. Muchos de los

sustratos fosforilados por mediación de AKT tienen una única consecuencia fisiológica; sin embargo, AKT también controla los nodos de señalización clave que luego regulan múltiples objetivos y funciones celulares⁽³²⁾ (Figura 3E). Las principales funciones de Akt son las siguientes: aumenta el transporte de GLUT4 a la membrana celular para permitir el ingreso de glucosa; incrementa la síntesis de proteínas y bloquea la autofagia (a través de mTOR1); induce la glucógeno sintetasa y, por tanto, la síntesis de glucógeno (por inhibición del GSK3); aumenta la proliferación celular (al inhibir la proteína supresora FOXO), y promueve la apoptosis (al actuar con otras proteínas importantes como BAD, MDM2, CHK1). Por ello, inferimos que un error genético en estos elementos tiene serias consecuencias metabólicas y aumentan las posibilidades de oncogénesis.

Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3)

La GSK3 es una proteína quinasa de serina/treonina que fosforila zonas específicas de proteínas en los residuos de aminoácidos de serina y treonina. Tiene dos isoformas, GSK-3a (51 kDa) y GSK-3b (47 kDa), que están codificadas por distintos genes y a menudo tienen funciones superpuestas. Se describió inicialmente como una enzima clave involucrada en el metabolismo del glucógeno, sin embargo, ahora se sabe que regula una amplia gama de funciones celulares. La GSK3 tiene las características de una quinasa no convencional: está constitutivamente activa, sus sustratos necesitan una fosforilación previa por otra quinasa, y se inhibe en lugar de activarse como respuesta a la estimulación de las dos de sus principales vías de señalización: insulina y proteínas Wnt. Ha sido relacionada con enfermedades como la diabetes *mellitus* tipo 2, enfermedad de Alzheimer, trastornos bipolares, inflamación, entre otros⁽³³⁾.

La mayoría de los sustratos de GSK-3 descritos hasta el momento contienen una región tipo S/T-x-x-x-S/T (inicia con serina o treonina, seguido de tres aminoácidos cualquiera y la cuarta posición cierra con S/T); usualmente el prefosforilado se produce en la última posición. Ello supone que los sustratos de GSK3 siempre están regulados por un mecanismo que implica dos quinasas. El grupo fosfato del sustrato interactúa con GSK3 en un bolsillo formado por tres aminoácidos de carga positiva (R96, R180 y K205)⁽³⁴⁾. La acción inactivadora del AKT sobre el GSK3 se produce cuando en el extremo N-terminal, la activación de la proteína quinasa B (PKB), fosforila un residuo de serina

(el residuo Ser-9 en GSK3B y Ser-21 en GSK3α) e inhibe la actividad de GSK-3, que resulta en la ocupación del bolsillo cargado positivamente, por la parte N-terminal de la proteína, que debe plegarse para conseguir esta acción, lo cual oculta la región inicial del S/T-x-x-x-S/T y no permite la segunda fosforilación, inactivando GSK3⁽³⁵⁾. La actividad completa de GSK-3 requiere no solo de la ausencia de la fosforilación en el extremo N-terminal, sino también la presencia de una fosforilación en posición Y279 en GSK-3α. Sin embargo, esta fosforilación activadora de tirosina de GSK-3 ocurre por autofosforilación⁽³⁶⁾.

Factores de transcripción FOXO

Las proteínas FOXO son un subgrupo familiar de factores de transcripción Forkhead que llegan a más de 100 miembros sobre la base de similitud de secuencia. Estas proteínas participan en muy diversas funciones: así, los miembros de la clase "O" provienen de la vía de señalización de insulina/PI3K/Akt. Akt y las quinasas inducidas por suero/glucocorticoides (SGK) fosforilan directamente los factores FOXO en tres residuos conservados, ello produce el secuestro citoplasmático de FOXO y, por tanto, represión de su actividad transcripcional a nivel del núcleo celular. Además de ser fosforilado por AKT y SGK, FOXO también puede tener modificaciones postraduccionales en muchos otros residuos que pueden contribuir a la regulación de expresión génica, sobre todo en el contexto del metabolismo/resistencia al estrés, en respuesta a diversos estímulos externos^(37,38).

FOXO tiene un papel funcional en procesos como la regulación del ciclo celular, muerte celular, metabolismo, protección contra el estrés por oxidación y supervivencia. El hecho de que muchas proteínas de Forkhead actúan como efectores terminales de varias vías de señalización clave apoya la hipótesis de que pueden actuar como integradores moleculares de señales extracelulares que permitirían la conversación cruzada entre vías de señalización paralelas y, por lo tanto, respuestas más eficientes y adecuadas a las fluctuaciones ambientales. El papel clave de los factores de algunos Forkhead en el desarrollo embrionario se evidencia por las consecuencias de las mutaciones y/o desregulaciones encontradas en once genes FOX humanos, relacionadas con enfermedades genéticas humanas^(39,40).

Complejo de la esclerosis tuberosa (TSC)

El complejo TSC consiste en la proteína hamartina (codificada por el gen TSC1) y la proteína tuberina (gen TSC2), las cuales no muestran secuencias homólogas con otras proteínas conocidas. El complejo TSC1 y TSC2 agrupa a proteínas traducidas de genes supresores de tumores, cuyas mutaciones conducen a la esclerosis tuberosa, un trastorno genético que afecta al 0,01-0,02 % de todos los recién nacidos y se caracteriza por la formación de tumores benignos en la piel, cerebro, corazón, riñones y muchos otros órganos⁽⁴¹⁾. TSC1/2 es un regulador crítico de mTORC

1. TSC1 (hamartina) estabiliza TSC2 (tuberina), que es la proteína activadora de GTPasa (GAP) que actúa sobre Rheb (homólogo de Ras enriquecido en el cerebro) en la regulación de mTORC1. Las mutaciones de la línea germinal en TSC1 o TSC2 provocan el desarrollo de tumores benignos (hamartomas) debido a la señalización hiperactiva de mTORC1, que, por lo general, no produce malignidad, con algunas excepciones⁽⁴²⁾.

mTOR (MECHANICIST TARGET OF RAPAMICINA)

La proteína mTOR es una quinasa serina/treonina relacionada con la vía de PI3K, que forma una subunidad catalítica en dos complejos proteicos distintos, conocidos como complejos mTOR 1 y 2 (mTOR C1-C2). El complejo mTORC1 se define por sus tres componentes principales: mTOR, Raptor (proteína reguladora asociado con mTOR) y mLST8. Raptor facilita el reclutamiento del sustrato para mTORC1 a través de la unión a la proteína de señalización TOR (TOS); y mLST8 se asocia con el dominio catalítico de mTORC1. Además de estos tres componentes principales, mTORC1 también contiene las dos subunidades inhibitoras PRAS40 (sustrato de Akt rico en prolina de 40 kDa) y DEPTOR, una proteína de interacción mTOR. La estructura de mTORC2 también contiene mTOR y mLST8, pero, en vez de Raptor, mTORC2 contiene Rictor (compañero de mTOR insensible a rapamicina), una proteína que probablemente cumple una función análoga; mTORC2 también contiene DEPTOR, así como las subunidades regulatorias mSin1 y Protor 1/2. La rapamicina se une a la proteína citosólica específica FKBP-12: este complejo inhibe la activación de mTOR1. El complejo rapamicina-FKBP12 no se une o inhibe directamente a mTORC2; sin embargo, el tratamiento prolongado con rapamicina anula la señalización de mTORC2, probablemente por la incapacidad de mTOR unido a rapamicina de incorporar nuevos complejos a mTORC2^(43,44).

Los estudios han demostrado que mTOR está involucrada en muchas vías de señalización en el cuerpo que incluyen PI3K/AKT, subunidad 1 y 2 del complejo de esclerosis tuberosa (TSC1-2)/Rheb, LKBL/AMPK. La principal función de mTORC1 es metabólica, ya que esta vía integra entradas de, al menos, cinco señales extracelulares e intracelulares importantes (factores de crecimiento, estrés, estado de la energía, oxígeno y aminoácidos para controlar muchos procesos importantes, incluyendo la síntesis de proteínas y lípidos y autofagia) para promover el crecimiento celular cuando la energía es suficiente y promover el catabolismo cuando se ingresa al ayuno. Por su parte, mTORC2 controla, principalmente, la proliferación celular, estructura citoesquelética y supervivencia⁽⁴⁵⁾. El regulador natural de mTORC1 es el heterodímero TSC1/ 2, cuya estimulación provoca la formación de una proteína activadora de GTPasa (GAP), la cual es una enzima que hidroliza la molécula guanosina trifosfato de Rheb (homólogo del RAS enriquecido

en el cerebro) que, cuando está activo, estimula la función de mTORC1. Por tanto, el complejo TSC es, finalmente, un inhibidor (supresor tumoral) ⁽⁴⁶⁾.

ALTERACIONES GENÉTICAS DEL PI3K EN CÁNCER

La mutación oncogénica de la isoforma catalítica PI3K p110 α es la más frecuente en los cánceres humanos, mientras que las isoformas catalíticas p110 β , p110 δ y p110 γ rara vez están mutadas, pero pueden estar sobreexpresadas; la mutación o pérdida de expresión de la isoforma reguladora p85 α también está asociada con cáncer. Aunque las isoformas catalíticas de la PI3K clase IA comparten similitudes estructurales y de sustrato, tienen papeles distintos en la mediación de la señalización de PI3K en diferentes contextos fisiológicos y oncogénicos. Las células cancerosas con mutaciones de los receptores de tirosina quinasas, mutaciones oncogénicas de RAS, dependen en gran medida de p110 α , incluso en presencia de mutación o pérdida de PTEN ⁽⁴⁷⁾.

La mayoría de las mutaciones ocurren en dos de los dominios de p110 α : helicoidal y quinasa. Dentro del

dominio helicoidal, los puntos calientes más comunes son Glu542 y Glu545, los cuales, por lo general, mutan a lisina y se encuentran en la interfaz con el dominio nSH2 de la subunidad p85. Parece ser que el contacto entre estos aminoácidos y el dominio nSH2 se produce dentro de una región del dominio nSH2 que también está en contacto con el dominio quinasa de p110; de esta forma, las mutaciones del dominio helicoidal pueden alterar la actividad de la enzima. En el dominio de la quinasa, His1047 está frecuentemente mutada a arginina dentro de una hélice al final del bucle de activación. Otra mutación quinasa menos frecuente es Met1043, la cual ocurre dentro de la misma hélice y es probable que tenga efectos similares sobre la actividad enzimática. Las mutaciones Thr1025 se encuentran cerca del extremo N del bucle catalítico, lo que puede alterar directamente la conformación del bucle catalítico como mecanismo por el cual la mutación altera la actividad enzimática ⁽⁴⁸⁾. Recientemente, se ha demostrado que la pérdida parcial de la subunidad p85 α aumenta la unión de los complejos de señalización p110 α -p85 a los receptores activados, lo cual aumenta la activación de la vía PI3K e implica un papel para la p85 libre monomérica como un regulador negativo de la señalización de PI3K ⁽⁴⁹⁾ (Figura 4).

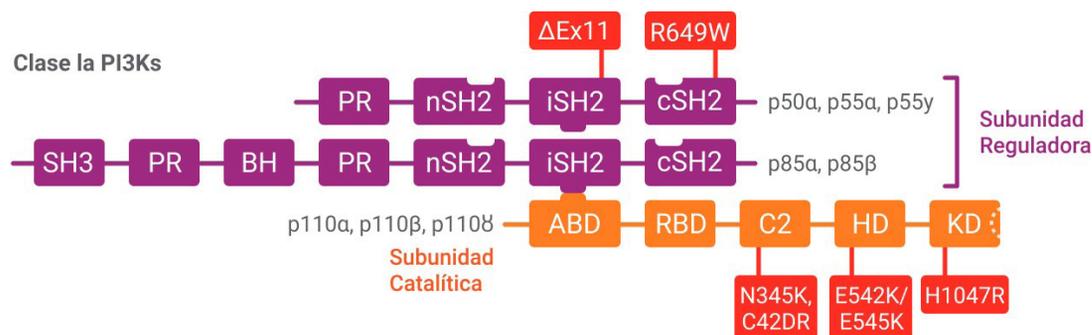


Figura 4. Principales mutaciones de la enzima PI3K

Las mutaciones oncogénicas de la subunidad p110 α son las más frecuentes en los cánceres humanos; existen también mutaciones de la isoforma reguladora p85 α asociadas con cáncer. Las mutaciones más frecuentes en los dominios correspondientes están pintadas de anaranjado oscuro. Δ Ex11: cambios en el exón 11; en las siguientes, la letra mayúscula inicial corresponde al aminoácido original; el número, a la posición del aminoácido dentro de la estructura primaria de la proteína, y la letra mayúscula final, al aminoácido reemplazante por la mutación. PR: dominio rico en prolina; SH2: homólogo 2 de la proteína Src; nSH2, cSH2 e iSH2 (dominios SH2 N- y C-terminal e inter SH2; KD: dominio quinasa; HD: dominio helicoidal; C2: dominio C2; RBD: dominio de ligando; ABD: dominio del ligando adaptador.

La activación de la señalización de PI3K está regulada negativamente por tres clases de fosfatasa de inositol polifosfato. La fosfatasa del fosfoinositol 3-fosfato o PTEN desfosforila la posición 3 de PI(3,4,5)P3 para generar PI(4,5)P2; mientras que la fosfatasa del fosfoinositol 5-fosfato como la proteína homóloga Src-2 que contiene inositol 5-fosfatasa (SHIP) y la fosfatasa de la fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato 5-fosfatasa (PIB5PA) desfosforilan la posición 5 para producir PI(3,4,5)P2.

Esta última se somete a su vez a la desfosforilación por polifosfato de inositol 4-fosfatasa tipo I (INPP4A) y tipo II (INPP4B) en la posición 4 para generar PI(3)P, terminando así la señalización de PI3K ⁽⁵⁰⁾ (Figura 1).

La proteína inhibitoria, fosfatasa y homóloga de tensina (PTEN), que puede eliminar un fosfato de la molécula de PIP3 para convertirlo en PIP2, es el regulador negativo más importante de esta vía y uno de los supresores tumorales

con el mayor efecto en diferentes tipos de cáncer ⁽⁵¹⁾. La mutación de ambos alelos de PTEN en las células germinales ha sido ampliamente evidenciada en la enfermedad de Cowden, la cual también se conoce como síndrome de hamartoma múltiple: los pacientes tienen predisposición al cáncer con un patrón de herencia autosómico dominante y alta susceptibilidad al carcinoma de mama y, en menor medida, al carcinoma tiroideo ⁽⁵²⁾. Existen mutaciones somáticas del PTEN principalmente en el glioblastoma y carcinoma endometrial, y en menor proporción en cáncer de próstata, linfomas y cáncer de mama ⁽⁵³⁾.

Los niveles de PIP3 también pueden ser regulados por otro supresor tumoral conocido como polifosfato de inositol 4-fosfatasa tipo II B (INPP4B), que tiene el mismo efecto que PTEN. El INPP4B actúa como un supresor tumoral en varios cánceres epiteliales al inhibir la señalización de PI3K/Akt. La pérdida de INPP4B ha sido considerada un marcador de agresividad en algunos cánceres, como los de mama triple negativos ⁽⁵⁴⁾; paradójicamente, el INPP4B puede tener un comportamiento contrario a lo esperado, ya que también muestra características promotoras de tumores en leucemias y cáncer de mama ⁽⁵⁵⁾.

PRINCIPALES ALTERACIONES GENÉTICAS DE AKT EN CÁNCER

Las mutaciones en AKT1-3 ocurren en 3 a 5 % de los cánceres humanos, pero la mayoría de ellas son mutaciones pasajeras ⁽⁵⁶⁾. Se ha identificado un grupo de amplificaciones o mutaciones activadoras en los genes AKT en múltiples tumores sólidos, aunque con frecuencias mucho más bajas que los activadores e inhibidores de PIK3CA. La mutación activadora más conocida es la mutación E17K en el dominio PH de AKT1 en pacientes con cáncer de mama, especialmente los subtipos luminales, cáncer de ovario y colon. Esta mutación confiere una activación constitutiva de la quinasa; sin embargo, E17K es incapaz de promover la génesis tumoral sin contar con otras mutaciones conductoras ^(57,58).

En oposición a lo descrito, Kim buscó la presencia de la mutación E17K en los genes AKT1 2 y 3 en 731 tejidos cancerosos: se detectaron cuatro mutaciones AKT1 E17K en los cánceres de mama (4/93; 4,3 %), pero ninguna en otros cánceres. No hubo mutación en los genes AKT2 o AKT3. Este estudio demostró que la mutación AKT1 E17K ocurre en los cánceres de mama en baja frecuencia, y que es rara en otros cánceres comunes, incluidos los carcinomas colorrectales, pulmonares, gástricos y hepatocelulares y las leucemias agudas. A pesar de la función oncogénica confirmada del AKT1 E17K, las incidencias raras de la mutación sugieren que puede no desempeñar un papel crucial en el desarrollo de los tipos más comunes de

cánceres humanos ⁽⁵⁹⁾.

Glucógeno sintasa quinasa 3 (GSK3) en cáncer

GSK-3 se sobre expresa en diversas afecciones cancerosas, como tumores de colon, hígado, ovario y páncreas. La disminución de GSK-3B inhibe el crecimiento del cáncer de páncreas, la angiogénesis y la expresión del factor de crecimiento endotelial vascular. Sin embargo, el papel de GSK-3 en el cáncer a menudo depende de mTOR, una molécula de señalización crucial en la proliferación celular ⁽⁶⁰⁾.

Factores de transcripción FOXO en cáncer

La fusión de FOXO1 humano (conocido como FKHR; *forkhead* en rhabdomyosarcoma) con la proteína PAX 3/7 en el rhabdomyosarcoma alveolar (tumor pediátrico del músculo esquelético) es el resultado de la translocación cromosómica t (2; 13) (q35; q14) y t (1; 13) (p36; q14), que provoca la formación de la mayoría de los rhabdomyosarcomas alveolares altamente metastásicos y agresivos ^(61,62). Estos cambios genéticos son somáticos y no se heredan en la familia. De manera similar, la translocación cromosómica de FOXO3 (también conocido como FKHL1) y FOXO4 (también conocido como AFX) con el gen MLL produce una leucemia de linaje mixto, un cáncer hematológico agresivo en niños, caracterizado por la presencia de una proteína de fusión MLL-FOXO3/4, resultante de la translocación cromosómica t (6; 11) (q21; q23) y t (X; 11) (q13.1; q23) ^(63,64). Es importante destacar que estos reordenamientos genéticos en el rhabdomyosarcoma alveolar y en la leucemia de linaje mixto no solo crean nuevas proteínas de fusión oncogénicas, sino que también causan la pérdida del alelo FOXO del cromosoma original, lo que resulta en haploinsuficiencia del locus FOXO. El gen FOXO3 es un supresor tumoral casi siempre eliminado durante la carcinogénesis de adenocarcinoma de pulmón en estadio temprano ^(65,66). Existen otras entidades oncológicas raras en las cuales los genes FOXO participan, sin embargo, estos genes rara vez mutan en los cánceres humanos, con las excepciones antes descritas.

Complejo de la esclerosis tuberosa (TSC) en cáncer

Las mutaciones de la línea germinal en TSC1 y TSC2 predisponen a esclerosis tuberosa, que se caracteriza por el desarrollo de hamartomas generalizados en varios órganos; no obstante, la pérdida de la función de TSC1 o TSC2 rara vez se encuentra en tumores malignos. Como contradicción, la presencia de TSC1/TSC2 en los tumores humanos sugiere que retener cierta actividad supresora del crecimiento podría ser beneficioso durante la evolución del tumor, tal vez al promover la supervivencia cuando las células crecen en un ambiente limitado de nutrientes ⁽⁶⁷⁾. Existen algunas excepciones conocidas de alteraciones genéticas en TSC y cáncer, como mutaciones somáticas de TSC1 en neoplasia de vejiga ⁽⁶⁸⁾ o TSC2 en el carcinoma

hepatocelular ⁽⁶⁹⁾.

ALTERACIONES GENÉTICAS DE mTOR EN CÁNCER

La activación de la señalización de mTOR en varios tipos de tumores malignos humanos es un hecho frecuente, pero no se han reportado mutaciones en estos genes supresores tumorales. La activación constitutiva de la señalización de PI3K-mTORC1 en las células cancerosas inhibe fuertemente la autofagia, la cual parece tener un comportamiento contradictorio en la carcinogénesis, ya que actúa como un supresor tumoral en unos casos y como protector de la supervivencia de las células cancerosas en otros. Por tanto, el rol de la autofagia activada por mTORC1 sobre las células cancerígenas depende de un contexto específico: al inicio, es importante para prevenir el cáncer, pero es requerido por el tumor para proteger sus células cuando ya está establecido ⁽⁷⁰⁾.

Se sabe que la actividad de mTORC2 es alta en las líneas celulares del glioma y otros tumores primarios, en comparación con el tejido cerebral normal, y sugiere que mTORC2 promueve la proliferación de células tumorales y el potencial invasivo debido a la mayor formación de complejos en presencia de una sobre expresión de la proteína Rictor ⁽⁷¹⁾.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS DE LA VÍA PI3K/AKT/mTOR EN EL CÁNCER

Es probable que la vía PI3K/AKT/mTOR sea una de las más importantes en la visión oncológica dada la alta frecuencia de desregulación de sus componentes encontrada en los casos de cáncer y, por tanto, una de las más investigadas. Se han evaluado más de cuarenta compuestos dirigidos a esta vía en diferentes tipos de cánceres humanos en distintas fases clínicas de investigación, aunque muy pocos han llegado a fases III/IV, debido a la toxicidad que generaban estos productos.

Entre los compuestos que han llegado al mercado existen tres inhibidores de mTOR aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos: sirolimus, everolimus y temsirolimus con propiedades inmunosupresoras y antiproliferativas, por lo cual se usan en pacientes trasplantados, esclerosis tuberosa, psoriasis y algunos tipos de cáncer (riñón, mama) ⁽⁷²⁾. En el Perú se comercializan bajo las mismas indicaciones aprobadas por la FDA.

La FDA ha aprobado cinco inhibidores de PI3K entre los años 2014 y 2021 que son los siguientes: idelalisib (inhibidor de PI3K delta), copanlisib (inhibidor de PI3K, predominantemente contra PI3K- α y PI3K- δ), duvelisib (un inhibidor dual oral de PI3K-delta y PI3K-gamma) y umbralisib (inhibidor oral de PI3K-delta y CK1-epsilon). Todos ellos aprobados para la leucemia linfocítica crónica y linfoma folicular en pacientes

que han recibido al menos dos terapias sistémicas previas por recurrencia o progresión de enfermedad; el quinto inhibidor, idelalisib (un inhibidor específico de PI3K α), es el único inhibidor de PI3K aprobado por la FDA (mayo de 2019), en combinación con fulvestrant, para el tratamiento de mujeres postmenopáusicas y de varones con cáncer de mama avanzado o metastásico con receptores hormonales positivos (RH+), receptor tipo 2 del factor de crecimiento epidérmico humano negativo (HER2-) y presencia de mutaciones en el gen PIK3CA, después de la progresión de enfermedad con o luego de un régimen de tratamiento que incluyó terapia endócrina ⁽⁷³⁻⁷⁵⁾. En el Perú, todavía no se cuenta con estos medicamentos.

Se están investigando nuevos compuestos con mayor potencia y selectividad, pero se necesitan biomarcadores predictivos que ayuden a tomar las decisiones terapéuticas ⁽⁷⁶⁾. Hasta el momento, no ha sido posible entender completamente la vía de señalización PI3K/AKT/mTOR debido a su compleja estructura: 254 componentes con 478 enlaces entre ellos, que regulan 17 procesos celulares en total ⁽⁷⁷⁾.

CONCLUSIONES

- La vía PI3K/AKT/mTOR es muy importante en la regulación celular de muchos procesos fundamentales para la célula: crecimiento, proliferación, apoptosis, metabolismo, entre otros, cuyas alteraciones conllevan a una amplia gama de enfermedades humanas y, dentro de ellas, el cáncer.
- La activación del fosfoinositol trifosfato (PIP3) ocurre a través de los receptores tirosina quinasa (como los receptores de insulina o del factor de crecimiento epidérmico humano), que son puntos referenciales de alteraciones oncogénicas y, por tanto, fuentes de investigación para nuevos medicamentos anticancerígenos. Las alteraciones más profundas de la célula no han mostrado una frecuencia importante, como uno imaginaría, respecto al cáncer.
- La vía de señalización PI3K/AKT/mTOR es muy compleja, con muchos componentes e interacciones, y regulan cerca de 17 procesos celulares importantes.
- Aunque muchos productos con distintos mecanismos de acción sobre la vía PI3K han sido desarrollados y llevados a la experiencia clínica, solo algunos compuestos han recibido la aprobación regulatoria: los inhibidores de mTOR en cáncer de riñón y mama, inhibidores no selectivos de PI3K en leucemias crónicas y linfomas foliculares, y el inhibidor selectivo alpelisib para el tratamiento del cáncer de mama avanzado/metastásico en segunda línea (junto con el antiestrogénico fulvestrant) en mujeres con la mutación en la subunidad catalítica α de la fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato 3-quinasa. En el Perú, aún

no contamos con los inhibidores de PI3K.

- Las referencias bibliográficas sobre esta vía de señalización en Latinoamérica, y particularmente en el Perú, son escasas, por ello es necesario entender claramente la función tan importante de esta vía en el desarrollo de diferentes enfermedades e iniciar investigaciones básicas que contribuyan a su conocimiento.

Agradecimiento: Por la elaboración gráfica de los esquemas: Marisa Cristina Ávila Villa - Diseñadora Gráfica.

Fuente de financiamiento: El artículo ha sido financiado por los autores.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heldin C-H, Lu B, Evans R, Gutkind JS. Signals and receptors. *Cold Spring Harb Perspect Biol.* 2016; 8(4): a005900.
2. Fruman DA, Chiu H, Hopkins BD, Bagrodia S, Cantley LC, Abraham RT. The PI3K pathway in human disease. *Cell.* 2017; 170(4): 605-35.
3. Ortega MA, Fraile-Martínez O, Asúnolo Á, Buján J, García-Honduvilla N, Coca S. Signal Transduction Pathways in Breast Cancer: The Important Role of PI3K/Akt/mTOR. *J Oncol.* 2020; 2020: 9258396.
4. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell.* 2011; 144(5): 646-74.
5. Vogelstein B, Papadopoulos N, Velculescu VE, Zhou S, Diaz LA, Kinzler KW. Cancer genome landscapes. *Science.* 2013; 339(6127): 1546-58.
6. Samuels Y, Waldman T. Oncogenic mutations of PIK3CA in human cancers. *Curr Top Microbiol Immunol.* 2010; 347: 21-41.
7. Toomey S, Carr A, Mezyski MJ, Elamin Y, Rafee S, Cremona M, et al. Identification and clinical impact of potentially actionable somatic oncogenic mutations in solid tumor samples. *J Transl Med.* 2020; 18(1): 99.
8. Lawrence MS, Stojanov P, Mermel CH, Robinson JT, Garraway LA, Golub TR, et al. Discovery and saturation analysis of cancer genes across 21 tumour types. *Nature.* 2014; 505(7484): 495-501.
9. Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside. *Semin Cancer Biol.* 2019; 59: 125-32.
10. Paolo GD, Camilli PD. Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics. *Nature.* 2006; 443(7112): 651-7.
11. Prestwich GD. Phosphoinositide signaling; from affinity probes to pharmaceutical targets. *Chem Biol.* 2004; 11(5): 619-37.
12. Nascimbeni AC, Codogno P, Morel E. Phosphatidylinositol-3-phosphate in the regulation of autophagy membrane dynamics. *FEBS J.* 2017; 284(9): 1267-78.
13. Rubio RG, Ransom RF, Malik S, Yule DI, Anantharam A, Smrcka AV. Phosphatidylinositol 4-phosphate is a major source of GPCR-stimulated phosphoinositide production. *Sci Signal.* 2018; 11(547): eaan1210.
14. Poli A, Zaurito AE, Abdul-Hamid S, Fiume R, Faenza I, Divecha N. Phosphatidylinositol 5 Phosphate (PI5P): From Behind the Scenes to the Front (Nuclear) Stage. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(9): 2080.
15. Sun Y, Thapa N, Hedman AC, Anderson RA. Phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate: targeted production and signaling. *Bioessays.* 2013; 35(6): 513-22.
16. Jin N, Lang MJ, Weisman LS. Phosphatidylinositol 3,5-bisphosphate: regulation of cellular events in space and time. *Biochem Soc Trans.* 2016; 44(1): 177-84.
17. Li H, Wu X, Hou S, Malek M, Kielkowska A, Noh E, et al. Phosphatidylinositol-3,4-Bisphosphate and Its Binding Protein Lamellipodin Regulate Chemotaxis of Malignant B Lymphocytes. *J Immunol.* 2016; 196(2): 586-95.
18. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet.* 2006; 7(8): 606-19.
19. Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M, Bilanges B. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2010; 11(5): 329-41.
20. Auger KR, Serunian LA, Soltoff SP, Libby P, Cantley LC. PDGF-dependent tyrosine phosphorylation stimulates production of novel polyphosphoinositides in intact cells. *Cell.* 1989; 57(1): 167-75.
21. Ruderman NB, Kapeller R, White MF, Cantley LC. Activation of phosphatidylinositol 3-kinase by insulin. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1990; 87(4): 1411-5.
22. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer.* 2002; 2(7): 489-501.
23. Fayard E, Tintignac LA, Baudry A, Hemmings BA. Protein kinase B/ Akt at a glance. *J Cell Sci.* 2005; 118(Pt 24): 5675-8.
24. Liu S-L, Wang Z-G, Hu Y, Xin Y, Singaram I, Gorai S, et al. Quantitative Lipid Imaging Reveals a New Signaling Function of Phosphatidylinositol-3,4-Bisphosphate: Isoform- and Site-Specific Activation of Akt. *Mol Cell.* 2018; 71(6): 1092-104.e5.
25. Stephens L, Anderson K, Stokoe D, Erdjument-Bromage H, Painter GF, Holmes AB, et al. Protein kinase B kinases that mediate phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate-dependent activation of protein kinase B. *Science.* 1998; 279(5351): 710-4.
26. Hart JR, Vogt PK. Phosphorylation of AKT: a mutational analysis. *Oncotarget.* 2011; 2(6): 467-76.
27. Bozulis L, Surucu B, Hynx D, Hemmings BA. PKBalpha/Akt1 acts downstream of DNA-PK in the DNA double-strand break response and promotes survival. *Mol Cell.* 2008; 30(2): 203-13.
28. Kawakami Y, Nishimoto H, Kitaura J, Maeda-Yamamoto M, Kato RM, Littman DR, et al. Protein kinase C beta1 regulates Akt phosphorylation on Ser-473 in a cell type- and stimulus-specific fashion. *J Biol Chem.* 2004; 279(46): 47720-5.
29. Lynch DK, Ellis CA, Edwards PA, Hiles ID. Integrin-linked kinase regulates phosphorylation of serine 473 of protein kinase B by an indirect mechanism. *Oncogene.* 1999; 18(56): 8024-32.
30. Toker A, Newton AC. Akt/protein kinase B is regulated by autophosphorylation at the hypothetical PDK-2 site. *J Biol Chem.* 2000; 275(12): 8271-4.
31. Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream. *Cell.* 2007; 129(7): 1261-74.
32. Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. *Cell.* 2017; 169(3): 381-405.
33. Jope RS, Yuskaitis CJ, Beurel E. Glycogen synthase kinase-3 (GSK3): inflammation, diseases, and therapeutics. *Neurochem Res.* 2007; 32(4-5): 577-95.
34. Haar ET, Coll JT, Austen DA, Hsiao HM, Swenson L, Jain J. Structure of GSK3beta reveals a primed phosphorylation mechanism. *Nat Struct Biol.* 2001; 8(7): 593-6.
35. Frame S, Cohen P, Biondi RM. A common phosphate binding site explains the unique substrate specificity of GSK3 and its inactivation by phosphorylation. *Mol Cell.* 2001; 7(6): 1321-7.
36. Cole A, Frame S, Cohen P. Further evidence that the tyrosine phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 (GSK3) in mammalian cells is an autophosphorylation event. *Biochem J.* 2004; 377(Pt 1): 249-55.
37. Brunet A, Park J, Tran H, Hu LS, Hemmings BA, Greenberg ME.

- Protein kinase SGK mediates survival signals by phosphorylating the forkhead transcription factor FKHL1 (FOXO3a). *Mol Cell Biol*. 2001; 21(3): 952-65.
38. Calnan DR, Brunet A. The FoxO code. *Oncogene*. 2008; 27(16): 2276-88.
 39. Heide LPVD, Hoekman MF, Smidt MP. The ins and outs of FoxO shuttling: mechanisms of FoxO translocation and transcriptional regulation. *Biochem J*. 2004; 380(Pt 2): 297-309.
 40. Benayoun BA, Caburet S, Veitia RA. Forkhead transcription factors: key players in health and disease. *Trends Genet*. 2011; 27(6): 224-32.
 41. Zech R, Kiontke S, Mueller U, Oeckinghaus A, Kümmel D. Structure of the Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2) N Terminus Provides Insight into Complex Assembly and Tuberous Sclerosis Pathogenesis. *J Biol Chem*. 2016; 291(38): 20008-20.
 42. Hartleben G, Müller C, Krämer A, Schimmel H, Zidek LM, Dornblut C, et al. Tuberous sclerosis complex is required for tumor maintenance in MYC-driven Burkitt's lymphoma. *EMBO J*. 2018; 37(21): e98589.
 43. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling at a glance. *J Cell Sci*. 2009; 122(Pt 20): 3589-94.
 44. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. *Cell*. 2017; 168(6): 960-76.
 45. Dowling RJ, Topisirovic I, Fonseca BD, Sonenberg N. Dissecting the role of mTOR: lessons from mTOR inhibitors. *Biochim Biophys Acta*. 2010; 1804(3): 433-9.
 46. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. 2012; 149(2): 274-93.
 47. Franke TF. PI3K/Akt: getting it right matters. *Oncogene*. 2008; 27(50): 6473-88.
 48. Phillips J, Domingo E. PIK3CA (phosphoinositide-3-kinase, catalytic, alpha polypeptide). *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 2019; 23(4): 76-9.
 49. Thorpe LM, Spangle JM, Ohlson CE, Cheng H, Roberts TM, Cantley LC, et al. PI3K-p110 α mediates the oncogenic activity induced by loss of the novel tumor suppressor PI3K-p85 α . *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2017; 114(27): 7095-100.
 50. Rodgers SJ, Ferguson DT, Mitchell CA, Ooms LM. Regulation of PI3K effector signalling in cancer by the phosphoinositide phosphatases. *Biosci Rep*. 2017; 37(1): BSR20160432.
 51. Myers MP, Pass I, Batty IH, Kaay JVD, Stolarov JP, Hemmings BA, et al. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95(23): 13513-8.
 52. Marsh DJ, Coulon V, Lunetta KL, Rocca-Serra P, Dahia PL, Zheng Z, et al. Mutation spectrum and genotype-phenotype analyses in Cowden disease and Bannayan-Zonana syndrome, two hamartoma syndromes with germline PTEN mutation. *Hum Mol Genet*. 1998; 7(3): 507-15.
 53. Longy M. PTEN (phosphatase, tensin homolog deleted on chromosome ten): *Atlas Genet Cytogenet Oncol Haematol*. 1999; 3(3): 128-9.
 54. AgoulNIK IU, Hodgson MC, Bowden WA, Ittmann MM. INPP4B: the new kid on the PI3K block. *Oncotarget*. 2011; 2(4): 321-8.
 55. Woolley JF, Dzneladze I, Salmena L. Phosphoinositide signaling in cancer: INPP4B Akt(s) out. *Trends Mol Med*. 2015; 21(9): 530-2.
 56. Yi KH, Lauring J. Recurrent AKT mutations in human cancers: functional consequences and effects on drug sensitivity. *Oncotarget*. 2016; 7(4): 4241-51.
 57. Carpten JD, Faber AL, Horn C, Donoho GP, Briggs SL, Robbins CM, et al. A transforming mutation in the pleckstrin homology domain of AKT1 in cancer. *Nature*. 2007; 448(7152): 439-44.
 58. Mancini ML, Lien EC, Toker A. Oncogenic AKT1(E17K) mutation induces mammary hyperplasia but prevents HER2-driven tumorigenesis. *Oncotarget*. 2016; 7(14): 17301-13.
 59. Kim MS, Jeong EG, Yoo NJ, Lee SH. Mutational analysis of oncogenic AKT E17K mutation in common solid cancers and acute leukaemias. *Br J Cancer*. 2008; 98(9): 1533-5.
 60. Mancinelli R, Carpino G, Petrunaro S, Mammola CL, Tomaipitnca L, Filippini A, et al. Multifaceted Roles of GSK-3 in Cancer and Autophagy-Related Diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 4629495.
 61. Galili N, Davis RJ, Fredericks WJ, Mukhopadhyay S, Rauscher FJ, Emanuel BS, et al. Fusion of a fork head domain gene to PAX3 in the solid tumour alveolar rhabdomyosarcoma. *Nat Genet*. 1993; 5(3): 230-5.
 62. Davis RJ, D'Cruz CM, Lovell MA, Biegel JA, Barr FG. Fusion of PAX7 to FKHR by the variant t(1;13)(p36;q14) translocation in alveolar rhabdomyosarcoma. *Cancer Res*. 1994; 54(11): 2869-72.
 63. Slany RK. The molecular biology of mixed lineage leukemia. *Haematologica*. 2009; 94(7): 984-93.
 64. Meyer C, Burmeister T, Gröger D, Tsaur G, Fechina L, Renneville A, et al. The MLL recombinome of acute leukemias in 2017. *Leukemia*. 2018; 32(2): 273-84.
 65. Mikse OR, Blake DC, Jones NR, Sun Y-W, Amin S, Gallagher CJ, et al. FOXO3 encodes a carcinogen-activated transcription factor frequently deleted in early-stage lung adenocarcinoma. *Cancer Res*. 2010; 70(15): 6205-15.
 66. Herzog CR, Blake DC, Mikse OR, Grigoryeva LS, Gundermann EL. FoxO3a gene is a target of deletion in mouse lung adenocarcinoma. *Oncol Rep*. 2009; 22(4): 837-43.
 67. Mieulet V, Lamb RF. Tuberous sclerosis complex: linking cancer to metabolism. *Trends Mol Med*. 2010; 16(7): 329-35.
 68. Pymar LS, Platt FM, Askham JM, Morrison EE, Knowles MA. Bladder tumour-derived somatic TSC1 missense mutations cause loss of function via distinct mechanisms. *Hum Mol Genet*. 2008; 17(13): 2006-17.
 69. Huynh H, Hao H-X, Chan SL, Chen D, Ong R, Soo KC, et al. Loss of Tuberous Sclerosis Complex 2 (TSC2) Is Frequent in Hepatocellular Carcinoma and Predicts Response to mTORC1 Inhibitor Everolimus. *Mol Cancer Ther*. 2015; 14(5): 1224-35.
 70. Yang Z, Klionsky DJ. Eaten alive: a history of macroautophagy. *Nat Cell Biol*. 2010; 12(9): 814-22.
 71. Masri J, Bernath A, Martin J, Jo OD, Vartanian R, Funk A, et al. mTORC2 activity is elevated in gliomas and promotes growth and cell motility via overexpression of rictor. *Cancer Res*. 2007; 67(24): 11712-20.
 72. Hua H, Kong Q, Zhang H, Wang J, Luo T, Jiang Y. Targeting mTOR for cancer therapy. *J Hematol Oncol*. 2019; 12(1): 71.
 73. Zhang M, Jang H, Nussinov R. PI3K inhibitors: review and new strategies. *Chem Sci*. 2020; 11(23): 5855-65.
 74. Kienle DL, Stilgenbauer S. Approved and emerging PI3K inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia and non-Hodgkin lymphoma. *Expert Opin Pharmacother*. 2020; 21(8): 917-29.
 75. Markham A. Alpelisib: First Global Approval. *Drugs*. 2019; 79(11): 1249-53.
 76. Jiang N, Dai Q, Su X, Fu J, Feng X, Peng J. Role of PI3K/AKT pathway in cancer: the framework of malignant behavior. *Mol Biol Rep*. 2020; 47(6): 4587-629.
 77. Ersahin T, Tuncbag N, Cetin-Atalay R. The PI3K/AKT/mTOR interactive pathway. *Mol Biosyst*. 2015; 11(7): 1946-54.

Correspondencia:

Franklin Aldecoa Bedoya
Dirección: Calle Mariel 190 Dpto 403, Chacarilla, Surco.
Lima, Perú.
Teléfono: +51 938 159 635
Correo electrónico: franklin.aldecoa@yahoo.com

Recibido: 06 de julio de 2021
Evaluado: 11 de agosto de 2021
Aprobado: 31 de agosto de 2021

© La revista. Publicado por Universidad de San Martín de Porres, Perú.
 Licencia de Creative Commons Artículo en acceso abierto
bajo términos de Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.
(<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>)

ORCID iDs

Aldecoa F  <https://orcid.org/0000-0003-3401-3689>
Ávila J.  <https://orcid.org/0000-0001-7161-9554>