

Relación de la Vía de AKT/PI3K con el ciclo celular y el desarrollo de cáncer: Un enfoque prometedor para nuevos agentes quimioterapéuticos

Casas-Álvarez Jorge Arturo ¹,

¹Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara, Tonalá, México

Para citar este artículo:

Casas-Álvarez, J. A. (2017). *Relación de la vía AKT/PI3K con el ciclo celular y el desarrollo de cáncer: Un enfoque prometedor para nuevos agentes quimioterapéuticos*. Revista Acta de Ciencia en Salud. 3(1): p. 7-12

Resumen:

El ciclo celular es un proceso fundamental para el crecimiento y división celular, y dada su importancia, éste se encuentra regulado por diversos mecanismos muy estrictos los cuales se encargan de dirigir el proceso durante sus diferentes etapas, así como también tienen la capacidad de retener el proceso por lapsos indeterminados de tiempo hasta que se presenten las condiciones necesarias para que ocurra el proceso sin errores y sea efectivo. Durante todo este proceso, ocurren múltiples cascadas de señalización celular, entre las cuales se encuentra la vía de Akt, la cual tiene su función fosforilando a los inhibidores de cinasas dependientes de ciclina, favoreciendo su translocación al citoplasma y su consecuente degradación. En condiciones fisiológicas normales, estos procesos se llevan a cabo y su resultado es la división celular efectiva. Existen diversas vías de señalización celular, las cuales al encontrarse alteradas producen la proliferación celular descontrolada e inhiben la apoptosis celular. En este artículo solo se hablará de la vía de señalización de AKT/PI3K, la cual, al encontrarse alterada, juega un papel muy importante en el desarrollo de diferentes tipos de neoplasias.

Abstract:

Cell cycle it is a fundamental process for growth and cell division, given its importance, this process is regulated by several stringent mechanisms which are leading the process during different stages, also have the ability to retain the process for indeterminate periods until the necessary conditions are presented for the process to occur without error and it may be effective. Throughout the process, multiple cell signaling cascades occur, among which is located the Akt pathway, which have its function phosphorylating the cyclin-dependent kinase inhibitors, favoring their cytoplasmic translocation and their consequent degradation. In normal physiological conditions, these processes are carried out, and the result it's the effective cell division. There various cell signaling pathways, among which to be altered produce uncontrolled cell proliferation and inhibit cell apoptosis. This article will only mention about AKT/PI3K signaling pathway, which if it's altered, plays a very important role in developing different kind of neoplasms.

Palabras clave: TAKT/PI3K, Vías de Señalización, Neoplasias, Ciclo Celular y Apoptosis.

1. Introducción

La buena comprensión de los sucesos normales ocurridos durante el ciclo celular ha favorecido que se puedan entender las diversas vías de señalización que son responsables de fenómenos celulares como la apoptosis y la proliferación celular, así como el poder identificar las consecuencias que origina la alteración de alguna de estas vías tanto a nivel celular como a nivel del organismo.

La relación entre la actividad desregulada de AKT/PI3K y el cáncer ha sido bien documentada. La actividad de PI3K ha sido relacionada a una gran variedad de tumores, incluyendo cáncer de mama, cáncer de pulmón, melanomas y leucemia, entre otros.⁽¹⁾

La inhibición de estas vías de señalización es un enfoque prometedor para nuevos agentes quimioterapéuticos. Estudios clínicos y preclínicos han sido útiles en elucidar los diferentes efectos antitumorales de los inhibidores de la vía de señalización de PI3K/AKT/mTOR, y en la definición de en cuál población de pacientes podrían ser más efectivos estos inhibidores.⁽¹⁾⁽²⁾

2. Revisión

Ciclo Celular

El ciclo celular es la base para la reproducción de los organismos. Su función no es solamente originar nuevas células sino asegurar que el proceso se realice en forma debida y con la regulación adecuada.⁽³⁾

En este proceso se conocen dos fases: la Interfase y la Mitosis, las cuales, a su vez se subdividen en G1, S y G2 (Interfase), y profase, prometafase, metafase, anafase, telofase y citocinesis (Mitosis). (Figura 1).

En las células somáticas en ciclo (en replicación), las células sintetizan RNA y proteínas durante la fase G1, para prepararse para la síntesis de DNA y la replicación de los cromosomas durante la fase S (Síntesis).⁽⁴⁾ Las células en G1 pueden detener su progresión en el ciclo y entrar en un estado de reposo especial llamado G0 (G cero), donde pueden permanecer durante días, semanas o años antes de volver a proliferar y en ocasiones nunca más dividirse.⁽³⁾

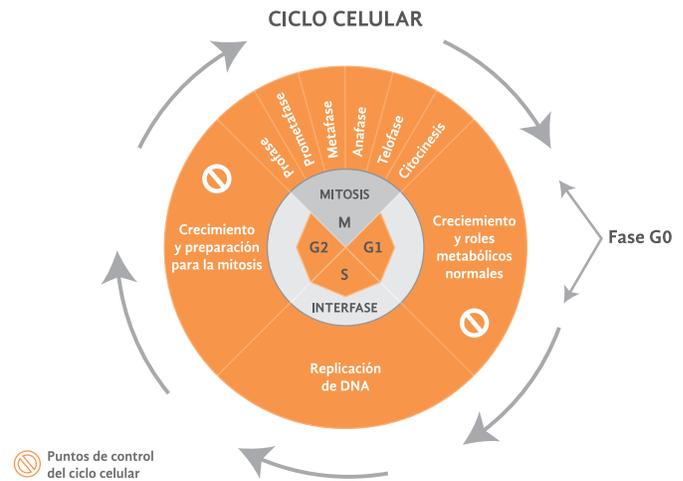


Figura 1. Ciclo celular y sus puntos de control.

La fase G0, también llamada senescencia, se caracteriza por una ausencia del crecimiento, la cual puede estar causada por la ausencia de las condiciones apropiadas para que la célula pueda llevar a cabo eficazmente el ciclo celular, cuando la célula se encuentra en estado G0, el ciclo se detiene y la célula es incapaz de continuar a través de G1.

El proceso clave de la replicación del ADN ocurre durante la fase S (Síntesis) del ciclo celular, momento en el cuál las histonas (H1, H2A, H2B, H3 y H4) y otras proteínas asociadas al DNA son sintetizadas (DNA polimerasas, ligasas, topoisomerasas entre otras). La replicación del ADN comienza cuando la célula adquiere el tamaño suficiente, las proteínas necesarias se han sintetizado y se tiene el ATP necesario. Antes de la mitosis deben generarse dos juegos o complementos idénticos para ser repartidas entre las dos células hijas.⁽³⁾

Durante la fase G2 ocurre la preparación para la mitosis, en la cual se producirá la repartición equitativa del material genético. Después de avanzar a través de la fase G2, las células comienzan el delicado y complicado proceso de la mitosis, también llamado Fase M (Mitosis), que se divide en varios estadios.⁽³⁾⁽⁴⁾

Regulación del Ciclo Celular

El conjunto de procesos que ocurren durante el ciclo celular son regulados de manera muy rigurosa y estricta en cada una de las fases del ciclo. Se conocen 2 puntos de control ubicados en el final de la fase G1, antes de continuar a la fase S y otro en G2,

antes de continuar a la fase M, los cuales se encargan de frenar la progresión del ciclo si las condiciones intracelulares o extracelulares no son las adecuadas o existe error en la replicación del material genético, entre otras causas.

Las concentraciones de ciclinas, las subunidades reguladoras de las proteincinasas heterodiméricas que controlan los acontecimientos del ciclo celular, aumentan y disminuyen a medida que las células avanzan por éste. Las sub-unidades catalizadoras de estas cinasas llamadas Cinasas Dependientes de Ciclinas (Cdk), no poseen actividad de cinasa a menos que asocien a una ciclina. ⁽⁴⁾

El primer punto de control del ciclo celular se encuentra justo antes de que termine la fase G1, este punto se encarga de verificar que las condiciones extracelulares sean las favorables, asegurarse que el tamaño de la célula sea el adecuado y que el material genético se encuentre intacto.

Cuando las células se estimulan para replicarse, los complejos Ciclina-G1-Cdk se expresan en primer lugar, estos preparan a la célula para la fase S, activando factores de transcripción que promueven la transcripción de genes que codifican las enzimas requeridas para la síntesis de DNA y de genes que codifican ciclinas de fase S. ⁽⁴⁾ Este estadio se encuentra regulado por el complejo Cdk2-Ciclina E.

El retinoblastoma o proteína Rb (104) es abundante en el núcleo de las células de mamífero, la Rb es sustrato de los complejos Cdk2-Ciclina D y Ciclina E. En estado de reposo o al principio de G1 actúa inactivando a la familia de los factores de transcripción E2F. El complejo Rb-E2F asegura que la fase S no se inicie porque genes cuyos productos son esenciales para la fase S y M dependen de la actividad de E2F. ⁽³⁾ (Figura 2).

El papel de la actividad del factor de transcripción E2F controlando la transición de la fase G1 a la fase S ha quedado claro a partir de un gran número de estudios que han identificado los genes regulados de E2F. Estos incluyen genes que codifican las actividades de replicación del DNA y las actividades reguladoras del ciclo celular. En efecto, ahora está claro que además de varias proteínas de replicación como la DNA Polimerasa α y el Antígeno Nuclear

de Proliferación Celular, actividades biosintéticas de nucleótidos timidina quinasa, timidilato sintasa y ribonucleótido reductasa y varias actividades de reparación del DNA como RAD51, prácticamente todo el aparato de factores de iniciación que forman el complejo de pre-replicación está bajo control de E2F. ⁽⁵⁾

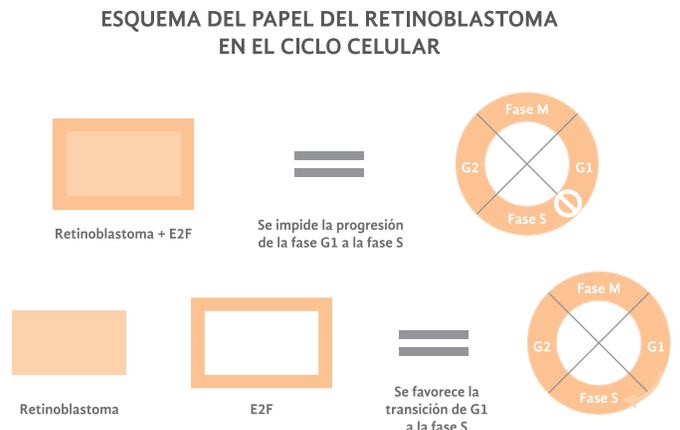


Figura 2. Papel del Retinoblastoma en el ciclo celular.

Una vez activados los complejos Ciclina- Cdk de fase S, fosforilan los sitios reguladores en las proteínas que forman los complejos de prerreplicación del DNA, que se ensamblan en los orígenes de replicación durante G1. La Fosforilación de estas proteínas no solo activa el proceso de la replicación del DNA, sino que también impide el re-ensamblaje de complejos de prerreplicación. ⁽⁴⁾ Es gracias a esto como se asegura que cada cromosoma solo sea replicado una vez en el ciclo celular y así es como se mantiene el número haploide de cromosomas en cada célula hija después de la replicación.

Una vez finalizada la replicación del DNA, la célula entra en la fase G2, donde se inicia la condensación gradual de la cromatina, que se completa en las primeras etapas de la mitosis, dando lugar a cromosomas visibles al microscopio, con su aspecto típico de 2 cromátidas y 4 brazos. ⁽⁶⁾

Al casi finalizar la fase G2, la célula se encuentra con el segundo punto de regulación del ciclo celular, en este punto los aspectos a evaluar en la célula son si el DNA se ha replicado completamente, si no hay errores de la replicación del DNA y si éste se encuentra intacto, y si el ambiente extracelular es el favorable para llevar a cabo la fase M o fase mitótica, la cual no se abordará en este artículo.

Papel de la Vía PI3K/AKT

La familia de PI3K constituye un gran grupo de proteínas quinasas de serina/treonina. Existen 3 tipos de PI3K, de las cuales se mencionará a continuación las características de la tipo 1:

- **Tipo 1:** Consta de una sub unidad catalítica (p110) cuya función es la autofosforilación, y la fosforilación de PIP2 en PIP3; así como de una sub unidad reguladora (p85), cuya función es la activación de proteínas G y la inhibición de p110. Ambas sub unidades son activadas por RTK (receptor de tirosinas cinasas) y RAS. ⁽⁷⁾

Los factores de crecimiento RTKs se acopla al PI3K de clase 1a, que es un heterodímero comprendido por la sub unidad reguladora p85 y la sub unidad catalítica p110. Residuos específicos de tirosina-fosfato en el receptor activado o en proteínas adaptadoras asociadas, se unen a los dominios Src de homología 2 (SH2) de p85 y reclutan la enzima a la membrana. La pequeña GTPasa Ras también puede reclutar y activar a PI3K a través de una unión directa con p110.

En la membrana, PI3K fosforila a fosfatidilinositol (4,5) bifosfato (PIP2) y convierte a PIP2 en PIP3. Subsecuentemente, PIP3 recluta a otras moléculas corriente abajo, particularmente, la serina- treonina cinasa Akt.

En la membrana, Akt es parcialmente activada a través de la fosforilación del sitio de unión Treonina 308 por PDK1. Una fosforilación adicional en la Serina 473 en el extremo C terminal de Akt culmina en su completa activación. ⁽⁸⁾ (Figura 3).

ACTIVACIÓN DE AKT EN LA VÍA PI3K/Akt



Molécula de Akt unida a PDK1 por sus sitios de fosforilación T308 y S743. Akt se encuentra activada.

Figura 3. Esquema de la activación de Akt por PDK1.

Akt, a su vez regula una amplia gama de proteínas objetivo que controlan la proliferación celular, supervivencia, crecimiento y otros procesos. ⁽⁸⁾ (Figura 4).

VÍA DE SEÑALIZACIÓN DE Akt/PI3K

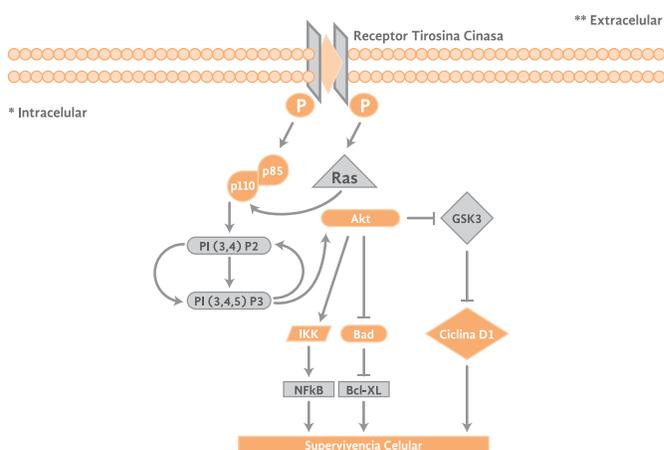


Figura 4. Cascada de Señalización de Akt/PI3K.

Señalización del complejo IKK

El complejo IKK cinasa es el elemento central de la cascada de NFkB. Esencialmente está compuesta por dos cinasas (IKK α e IKK β), y una sub unidad reguladora, NEMO/IKK γ .

NFkB representa una familia de factores de transcripción que normalmente se mantienen inactivos en el citoplasma a través de la interacción con moléculas inhibitorias de la familia IKB. En respuesta a múltiples estímulos, tales como citosinas inflamatorias, productos virales o bacterianos o varios tipos de estrés, las moléculas de IKB se fosforilan en 2 residuos de serina críticos. Esta modificación permite su poliubiquitinación y destrucción por el proteasoma. Como consecuencia, el NFkB libre entra al núcleo y activa la transcripción de varios genes que participan en la respuesta inmune, adhesión celular, control del crecimiento y protección contra la apoptosis. ⁽⁹⁾ (Figura 5).

Señalización de BAD

BAD interacciona con las moléculas anti apoptóticas BCL2 y BCL-XL, y promueve la apoptosis. BAD es fosforilado en sus residuos de serina en respuesta a un factor de supervivencia, la interleucina 3. BAD representa una molécula puente que interconecta las vías de transducción de señales de factores de

supervivencia extracelulares. Cuando BAD está fosforilado, no se une a BCL-XL, y es secuestrado en el citosol unido a la proteína 14-3-3. La sustitución de los sitios de fosforilación de serina indica que la fosforilación de BAD inactiva la molécula para promover la supervivencia celular.⁽¹⁰⁾ (Figura 4).

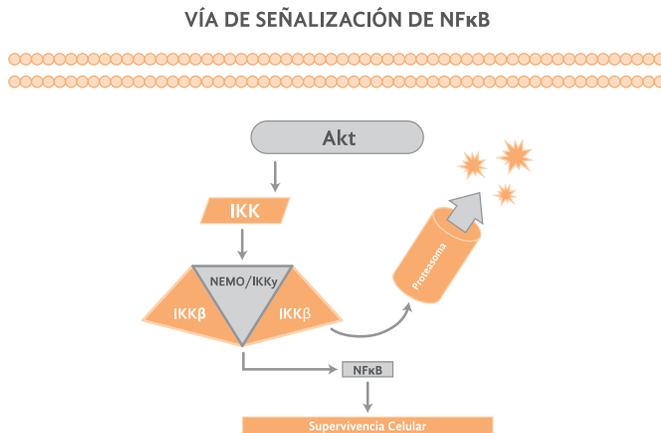


Figura 5. Vía para la activación de IKK y el NFκB.

Señalización de GSK3

La ciclina D1 juega un rol crítico en la regulación de la proliferación ajustando sus niveles de expresión para reflejar el entorno de señalización proliferativa de la célula, y después por la regulación de la maquinaria del control del ciclo celular. La función de la ciclina D1 es, principalmente para unirse y activar a las CDK 4/6, las cuales después fosforilan a la proteína del retinoblastoma (Rb). A partir de su fosforilación, el Rb libera al factor de transcripción E2F, el cual, entonces se encuentra disponible para activar la transcripción de los genes requeridos para la transición de la fase G1 a la fase S.⁽¹¹⁾ (Figura 2).

Desarrollo De Nuevos Agentes Quimioterapéuticos

Los componentes de la vía de señalización de PI3K/Akt representan objetivos prometedores para la intervención terapéutica por muchos motivos. La primera, es que esta vía de señalización sirve para inhibir muchas proteínas supresoras de tumores, tales como los factores de transcripción FOXO, BAD, GSK3, y el complejo tuberina/hamartina que regulan negativamente la supervivencia celular. Segundo, muchos componentes de la vía de señalización PI3K/Akt son cinasas, una clase de objetivos intracelulares con mayor farmacabilidad, y son ideales para el desarrollo de moléculas inhibitorias pequeñas. Tercero, como la hiperactivación de la vía de seña-

lización de PI3K/Akt se encuentra en una amplia gama de tumores, los fármacos que inhiben esta vía de señalización es probable que tengan amplias aplicaciones para el tratamiento de diferentes tipos de cáncer.⁽⁸⁾

Los inhibidores de las vías de señalización PI3K/Akt/mTOR caen en 4 categorías principales:

1. Inhibidores de mTOR.
2. Inhibidores de PI3K.
3. Inhibidores dobles de mTOR/PI3K.
4. Inhibidores de Akt.⁽²⁾

Como los inhibidores de PI3K que eligen como blanco el extremo superior de la vía de señalización, la ventaja teórica que asociada con la inhibición de Akt comparada con la inhibición corriente abajo (por ejemplo, como en mTOR), es que la vía de señalización PI3K/Akt bifurca y se integra con otras vías de señalización mientras la señal es propagada; la vía de señalización, por lo tanto, sería más global, y así, sería efectivamente inhibida cuando se está apuntando a Akt (o de hecho, a PI3K) directamente.⁽¹²⁾

3. Conclusión

Gracias a los avances médicos, científicos y tecnológicos, se ha podido profundizar más acerca de los fenómenos moleculares que ocurren normalmente en la célula, así, a través de estos, se han podido establecer patrones de señalización considerados como normales, así como también poder elucidar cuando existe una señalización errónea en estas vías.

Dado lo anterior, y al conocimiento de las repercusiones que tienen estas señalizaciones aberrantes, las cuales pueden causar una proliferación celular excesiva y descontrolada, mejor conocido como cáncer, se está investigando profundamente en nuevos fármacos que puedan dar solución a estos problemas de salud, al mismo tiempo que se evita la agresividad y el daño a células sanas, como es el caso de los actuales agentes quimioterapéuticos.

Aún existe un largo camino por recorrer en la búsqueda de un fármaco que sea completamente eficaz contra estos padecimientos, pero, sin duda, los pasos agigantados que da la ciencia nos han

demostrado que vamos por buen camino en la búsqueda de un tratamiento para esta gran variedad de padecimientos.

4. Bibliografía

- [1] F. Chang & Col. (2003). Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. *Leukemia*. 17. 590-603.
- [2] Slomovitz Brian M. & Coleman Robert L. (2012). The PI3K Akt/mTOR pathway as a therapeutic target in endometrial cancer. *Clinical Cancer Research*. 18. 5856-5864.
- [3] Lomanto L.D. & Col. (2003). El ciclo celular. *Med UNAB*. 6(16):21-29.
- [4] Harvey Lodish & Col. (2005). *Biología celular y molecular*. Buenos Aires. Medica Panamericana.
- [5] R. Nevins J. (2001). The Rb/E2F pathway and cancer. *Human Molecular Genetics*. Vol. 1. No7. 699-703.
- [6] Luque, Jose. (2001). *Texto ilustrado de biología molecular e ingeniería genética: conceptos, técnicas y aplicaciones en ciencias de la salud*. Madrid, España. Elsevier Health Sciences.
- [7] Pinzón C.E & Col. (2009). Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/AKT) en humanos. *Revista Ciencias de la Salud*. Bogotá, Colombia. 7(2):47-66.
- [8] Luo J.I. (2003). Targeting the PI3K- AKT pathway in human cancer: rationale and promise. *Cancer Cell*. Vol. 4. 257-262.
- [9] Alain Israël. (2010). The IKK complex, a central regulator of NFκB activation. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*. 2:a000158.
- [10] Zha Jiping. (1997). BH3 domain of BAD is required for heterodimerization with BCL-XL and pro apoptotic activity. *The Journal of Biological Chemistry*. Vol. 272:39:24101-24104.
- [11] Yang Ke. (2006). Glycogen synthase kinase 3 has a limited role in cell cycle regulation of cyclin D1 levels. *BMC Cell Biology*.7:33.
- [12] Hennessy T. Bryan. (2005). Exploiting the PI3K/Akt pathway for cancer drug discovery. *Nature*. Vol 4: 988-1004.