

Las fosfoinositol 3-quinasas o fosfoinositida-3-quinasa—también llamadas cinasas—(PI 3-quinasas o PI3K), son una familia de enzimas (EC 2.7.1.137) capaces de fosforilación del grupo hidroxilo en la posición 3' del anillo inositol de moléculas llamadas en conjunto fosfatidilinositol.

La familia de enzimas fosfatidilinositol 3-cinasa está dividida en clases numeradas con números romanos, con funciones específicas de su clase.

Clase I

Las PI3K Clase I son moléculas heterodiméricas presente en humanos, compuestas por una sub-unidad regulatoria y otra catalítica. Se subdividen en subgrupos IA y IB basado en su similaridad de secuencia.¹ Las del subgrupo IA tienen una de cinco posibles sub-unidades regulatorias llamadas p85 α , p55 α , p50 α , p85 β o p55 γ , la cual está unida a una de las sub-unidades catalíticas llamadas p110 α , β , δ o γ (reciben la numeración por su peso molecular de unos 110 kDa).² Las primeras tres sub-unidades regulatorias provienen del mismo gen (Pik3r1), mientras que las otras dos sub-unidades regulatorias son expresadas por otros genes (Pik3r2 y Pik3r3 transcriben a las sub-unidades p85 β y p55 γ , respectivamente). En tanto que las sub-unidades p100 α y β se expresan en todas las células, la sub-unidad catalítica p110 δ se expresa en leucocitos y se ha sugerido que pudo haber evolucionado en paralelo con el sistema inmune innato. En el caso del sub-grupo IB PI3K están compuestos por una sub-unidad regulatoria p101 y una sub-unidad catalítica p110 γ , codificados por solo un gen cada uno. La mayoría de las investigaciones de las PI 3-quinasas se han enfocado en la clase I.

Clases II y III

Las PI 3-quinasas Clase II y III difieren de las de la Clase I en estructura y función. Las quinasas de la Clase II tienen tres isoformas catalíticas (C2 α , C2 β , y C2 γ), pero a diferencia de las Clases I y III, no tienen sub-unidades proteicas regulatorias. Estas enzimas catalizan la producción de PI(3)P a partir de fosfoinositol, pueden también sintetizar PI(3,4)P2 de PI(4)P. Sin embargo, no se conoce si tienen alguna función en el sistema inmune. Las isoformas C2 α y C2 β se expresan en varias células del cuerpo, mientras que la C2 γ está limitada a expresión en los hepatocitos. La característica distintiva de la PI3K Clase II es el dominio llamado C2 en el extremo C-terminal. Este es un dominio que carece del crítico aminoácido estructural Asp que coordina la unión de Ca²⁺, sugiriendo que la Clase II se une a lípidos de manera independiente del Ca²⁺.

Las PI3-K Clase III son muy similares a la Clase II en que favorecen la producción de PI(3)P de fosfoinositol, pero son más similares a la estructura de la Clase I, porque son heterodímeros de una sub-unidad catalítica (Vps34) y una regulatoria (p150). La Clase III parece estar principalmente involucrada en el tráfico de proteínas y vesículas. Hay evidencias de que son capaces de contribuir a la efectividad de varios procesos de importancia en células inmunes, como la fagocitosis.

Mecanismos

Las PI 3-quinasas producen varias fosfoinositidas: PtdIns3P, PtdIns(3,4)P2, PtdIns(3,5)P2 y PtdIns(3,4,5)P3, todas fosforiladas en la posición 3'. Estas moléculas son parte de un mecanismo por el cual un grupo selecto de proteínas de señalización celular que contienen los dominios PX, de pleckstrina (dominio PH) y FYVE, así como otros dominios que ligan fosfoinositidas, son reclutadas a las diversas membranas celulares.

Inhibición

Todas las PI 3-cinasas son inhibidas por los fármacos wortmannina y LY294002, aunque se sabe que algunas proteínas de la PI 3-K Clase II tienen una respuesta disminuida a estas drogas.

La posible asociación de las enzimas de la familia fosfoinositol 3-quinasa con muchos trastornos, como la alergia, la inflamación y cardiopatías, hace que se estudien diversos inhibidores de estas enzimas como probables agentes terapéuticos de enfermedades.

Funciones

Se han asociado las PI 3-quinasas a una diversidad extraordinaria de funciones celulares, incluyendo el crecimiento celular, proliferación, movilidad, supervivencia celular y tráfico intracelular.² Muchas de estas funciones se relacionan a la habilidad de las PI 3-quinasa Clase I de activar a la proteína cinasa B (PKB, también llamada Akt).

La PI 3-K Clase IA se encuentra mutada en varios tipos de cáncer, muchas de estas mutaciones causan que la cinasa se encuentre más activa de lo normal. Uno de los antagonistas de la PI 3-K, la enzima PtdIns(3,4,5)P3 fosfatasa (PTEN), está ausente en muchos tipos de tumores. Por ello se ha sugerido que la fosfoinositol 3-quinasa contribuye significativamente a la transformación celular y la aparición de cáncer.

Las PI 3-K es también un componente importante en la cascada de señalización de la insulina, interactuando como sustrato del receptor de insulina con el fin de regular la entrada de glucosa a la célula por medio de una serie de eventos de fosforilación, por lo que ha aparecido un interés en el papel que la enzima pueda tener en la diabetes.

Una característica global de la transducción de señales aguas abajo en células inmunes, es la activación de la enzima fosfoinositol 3-quinasa por mecanismos intrincados. Las isoformas p110δ y p110γ regulan diferentes aspectos de la respuesta inmune. Una alteración en la regulación de esta enzima y en la transducción de estas señales en células inmunes se ve en diversos trastornos y enfermedades, incluyendo la leucemia y algunos linfomas.⁴

El bloqueo de las células cancerígenas que tienen acceso al colesterol puede convertirse en una nueva estrategia para tratar el [glioblastoma](#) y quizás alguna otra patología. El potencial tratamiento puede ser apropiado para los tumores con la vía de señalización PI3K hiperactivada, lo que sucede en el 90 por ciento de los glioblastomas.

El grupo de Paul Mischel, de la Universidad de California en Los Ángeles, ha descubierto que la hiperactivación de la línea de señalización PI3K está asociada al metabolismo del colesterol, y la inhibición de esta vía en modelo animal consigue eliminar las células del glioblastoma.

En el estudio se emplearon líneas celulares tumorales de pacientes y de modelo animal. Entre los hallazgos del trabajo, se apreció que en cerca del 50 por ciento de los glioblastomas la mutación EGFRvIII hiperactiva la vía de señalización PI3K y el regulador transcripcional SREBP-1.

La activación de esa vía infrarregula los receptores de las LDL y promueve la recaptación de las LDL, lo que posibilita a las células tumorales importar grandes cantidades de colesterol que alimentan el crecimiento de las células tumorales y su supervivencia. La activación farmacológica del receptor nuclear X del hígado favorece la pérdida de los receptores LDL y la sobrerregulación de la proteína ABCA1, que transporta el colesterol al exterior de las células malignas.

Si se consideran en conjunto, estas dos acciones hacen que las células tumorales carezcan de colesterol, lo que les provoca la muerte. "Como esta vía de señalización está activada en otros tipos de cáncer, el trabajo puede tener importantes implicaciones en el control de esas patologías" (Guo y col., 2011).

Bibliografía

Guo, D. et al., 2011. An LXR Agonist Promotes Glioblastoma Cell Death through Inhibition of an EGFR/AKT/SREBP-1/LDLR-Dependent Pathway. *Cancer Discovery*. Available at: <http://cancerdiscovery.aacrjournals.org/content/early/2011/09/13/2159-8290.CD-11-0102.abstract>

From:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/> - **Neurocirugía Contemporánea**
ISSN 1988-2661

Permanent link:

<https://neurocirugiacontemporanea.es/wiki/doku.php?id=pi3k>

Last update: **2025/05/03 23:59**

