

## Vías de señalización celular implicadas en la carcinogénesis cervical

### Cellular Signaling Pathways Involved in Cervical Carcinogenesis

Danay Heredia Ruíz<sup>1\*</sup>

C. Manuela Herrera Martínez<sup>1</sup>

Douglas Fernández Caraballo<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas “Dr. Serafín Ruíz de Zárate Ruíz”. Villa Clara, Cuba.

\*Autor para la correspondencia: danayhr@infomed.sld.cu; danayhr75@gmail.com

#### RESUMEN

**Introducción:** El Virus de Papiloma Humano se considera un factor clave en el desarrollo de lesiones cérvico uterinas. No obstante, la infección *per se* no es suficiente para desarrollar todos los eventos carcinogénicos, de manera que estos podrían estar regulados por vías de señalización celular. Las señales transmitidas hacia el interior de la célula, se producen a través de cascadas de señalización, en las que intervienen numerosas proteínas que ganan y/o pierden su actividad biológica, regulando así el metabolismo, la transcripción y traducción de genes.

**Objetivo:** Proveer información actualizada sobre las vías de señalización TLRs, Wnt/ $\beta$ -catenina y PI3K/Akt implicadas en la carcinogénesis cervical.

**Métodos:** Se realizó una revisión de la literatura especializada mediante artículos originales y revisiones publicadas en bases de datos pertenecientes a los sitios web *PubMed*, *Google Scholar*, *EBSCO* y *NCBI*, en idiomas español e inglés.

**Resultados:** Se constató que la vía TLR juega un rol clave en el combate a virus, bacterias y otras infecciones, además de poseer actividad inmune antitumoral. La vía Wnt/ $\beta$ -catenina participa en varios procesos biológicos como la diferenciación, migración y adhesión celular, mientras que, PI3K/Akt está relacionada con el crecimiento, la motilidad y la supervivencia celular.

**Conclusiones:** La activación o desregulación de algunos componentes de estas vías están implicadas en la proliferación incontrolada de células tumorales, evento importante en la carcinogénesis cervical.

**Palabras clave:** vías de señalización; TLRs, Wnt/ $\beta$ -catenina; PI3K/Akt; carcinogénesis cervical.

## **ABSTRACT**

**Introduction:** Human papillomavirus is considered a key factor in the development of uterine cervical lesions. However, infection per se is not enough to develop all carcinogenic events, so that these could be regulated by cell signaling pathways. The signals transmitted into the cell are produced through signaling cascades, which involve numerous proteins that gain and, or lose their biological activity, thus regulating the metabolism, transcription and translation of genes.

**Objective:** To provide updated information on TLRs, Wnt /  $\beta$ -catenin and PI3K / Akt signaling pathways involved in cervical carcinogenesis.

**Methods:** A review of specialized literature was carried out through original articles and reviews published in PubMed, Google Scholar, EBSCO databases and NCBI websites, in Spanish and English languages.

**Results:** TLR pathway was found to play a key role in the fight against viruses, bacteria and other infections, as well as having antitumor immune activity. The Wnt /  $\beta$ -catenin pathway participates in several biological processes such as cell differentiation, migration and adhesion, while PI3K / Akt is related to cell growth, motility and survival.

**Conclusions:** The activation or deregulation of some components of these pathways are involved in uncontrolled proliferation of tumor cells, an important event in cervical carcinogenesis.

**Keywords:** signaling pathways; TLRs, Wnt /  $\beta$ -catenin; PI3K / Akt; cervical carcinogenesis.

Recibido: 15/11/2018

Aceptado: 18/12/2018

## **INTRODUCCIÓN**

La intercomunicación permanente entre las células de organismos pluricelulares ocurre a través de señales mediadas por hormonas, factores de crecimiento, citoquinas, péptidos, agentes químicos exógenos, entre otras sustancias que regulan el metabolismo, la diferenciación, el comportamiento celular, la proliferación e incluso la apoptosis. Cuando estas señales llegan a las células dianas, interactúan con sus respectivos receptores y se produce la activación de rutas específicas de transducción de señales. Luego, las señales son transmitidas hacia el interior de la célula, regulando el metabolismo, la transcripción y traducción de genes, para generar la respuesta adecuada. Cada señal extracelular es transducida a través de múltiples rutas, o cascadas de señalización, en las que intervienen numerosas proteínas que ganan y/o pierden su actividad biológica mediante diversas modificaciones, tales como fosforilación, desfosforilación y translocación intracelular.<sup>(1)</sup>

Las proteínas derivadas de oncogenes y genes supresores expresan su potencial tumorigénico mediante su codificación para los diferentes componentes celulares que rigen las rutas de señalización celular. De manera que, cualquier alteración o desregulación de estas vías puede provocar una proliferación descontrolada, y por consiguiente crecimiento tumoral.<sup>(2,3)</sup>

El cáncer cérvico uterino (CaCu) se considera la segunda causa de mortalidad femenina en el mundo y está íntimamente relacionado con la infección por Virus de Papiloma Humano (VPH).<sup>(4)</sup> Sin embargo, la infección *per se* no es suficiente para desarrollar todos los eventos carcinogénicos, tal es así, que en la progresión de lesiones premalignas a carcinomas además de los cambios epigenéticos influye la expresión de las oncoproteínas virales E5, E6 y E7 que interfieren en los genes supresores tumorales p53 y pRb, y en la integración del ADN viral al ADN celular; eventos que podrían estar regulados de manera importante por rutas o vías de señalización celular.<sup>(5)</sup> Esto nos motivó a realizar una exhaustiva revisión bibliográfica con el objetivo de proveer información actualizada sobre las vías de señalización TLR, Wnt/ $\beta$ -catenina y PI3K/Akt implicadas en la carcinogénesis cervical.

## MÉTODOS

La revisión de la literatura especializada se realizó en el año 2018, mediante artículos originales y revisiones publicadas en bases de datos pertenecientes a los sitios web *PubMed*, *Google Scholar*, *EBSCO* y *NCBI*, en idiomas español e inglés.

Los criterios de búsqueda que permitieron la actualización fueron: “comunicación intercelular”, “vías de señalización”, “transducción de señales y cáncer”, “rutas de señalización en cáncer cervicouterino”, “Wnt- $\beta$ -catenina + cáncer cervical”, “cáncer cuello uterino + señalización TLR” y “vía PI3K/Akt en el cáncer cervical”.

Luego de un exhaustivo análisis, los aspectos que resultaron de interés y que constataron la implicación de las vías de comunicación intercelular en el CaCu, fueron expuestos en el texto y debidamente referenciados.

## RESULTADOS

### **Vías de señalización *Toll-like receptor***

Los receptores tipo *Toll* (TLR) son importantes componentes del sistema inmune. Juegan un rol clave en el combate a virus, bacterias y otras infecciones, además de poseer actividad inmune antitumoral. Sin embargo, estudios recientes han encontrado que los TLR también podrían facilitar la iniciación, progresión y metástasis de tumores pues se ha confirmado activación de la expresión de diferentes subtipos en tejido tumoral.<sup>(6)</sup>

Los TLR están muy conservados entre humanos y ratones, identificándose 10 en humanos y 13 en murinos. Están compuestos por una región extracelular, una región transmembrana, y una región intracelular, las cuales son típicas para los receptores transmembrana. La región extracelular consiste en repeticiones ricas en leucina, las cuales pueden identificar patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos (PAMP). La región intracelular contiene aproximadamente 200 residuos de aminoácidos, y tiene un alto grado de homología con el dominio citoplasmático del receptor de interleucina 1 (IL-1R). Por su parte, la región citoplasmática juega un importante rol en la señalización.<sup>(7)</sup>

La vía de transducción de señales TLR está dividida en las señales TLR1, TLR2, TLR5, TLR6, TLR7, TLR8 y TLR9 mediadas por la vía dependiente de MyD88 (factor de diferenciación mieloide-88), la señal TLR3 es mediada por la vía independiente de MyD88, mientras TLR4 puede activar y transducir señales a través de ambas vías simultáneamente.<sup>(7)</sup>

Esta ruta de señalización se inicia por el reconocimiento de PAMP y por la dimerización de TLR inducida por ligandos. Una vez activada la vía, los TLR reclutan proteínas adaptadoras (MyD88, receptor Toll/IL-1, interferón- $\beta$ , entre otras) que contienen dominios TIR para la activación sucesiva de señales corriente abajo. Estos adaptadores proveen sitios receptores para proteínas “blanco” que inician varias rutas de señalización, que resultan en una variedad de citoquinas inflamatorias transcripcionales por mediación de la fosforilación de I $\kappa$ Ba que activan el factor nuclear kappa Beta (NF- $\kappa$ B). La activación de múltiples vías de señalización contribuye a la rápida respuesta del sistema inmune frente a patógenos. De esta forma, el reconocimiento de PAMP por los TLR incrementa la activación y maduración de células dendríticas, y se producen quemoquinas y citoquinas proinflamatorias que inducen la proliferación y diferenciación de patrones Th1 y Th2, los cuales establecen y regulan la inmunidad adaptativa.<sup>(8)</sup>

Varios equipos de investigación han demostrado, que la activación de los TLR puede tanto promover como inhibir el crecimiento tumoral y contribuir a la progresión y metástasis del cáncer, por lo que muchos de sus mecanismos aún son desconocidos. El conocimiento actual evidencia que diferentes TLR muestran similares vías de señalización, pero no se explica por qué su activación tiene efectos opuestos sobre el crecimiento tumoral.<sup>(8)</sup>

Los VPH pueden regular las vías de señalización TLR e interferir en su expresión para inducir infección persistente, la cual conduce a lesiones cervicales y eventualmente a CaCu. A pesar de que varios TLR presentan alterada su expresión en la carcinogénesis cervical, los TLR4, 5 y 9 son los que se relacionan más estrechamente con este tipo de cáncer.<sup>(9)</sup>

Un estudio realizado por *Hasimu* y otros<sup>(10)</sup> evidenció que la expresión de TLR4, 7 y 9 varía significativamente en el tejido de cáncer cervical, donde los niveles de expresión de TLR4 y TLR9 correlacionaron positivamente con la infección del VPH16. Estos hallazgos sugieren que TLR4 y TLR9 pueden ser receptores de la infección por VPH, aunque aún se desconoce el rol exacto de cada uno en el escape inmune y la vía molecular clave que los relaciona. Por su parte, *Yu* y otros<sup>(1)</sup> observaron que la expresión TLR4 disminuía durante la progresión de CaCu, desregulación que podría estar asociada con la expresión de P16INK4A, la cual es un marcador

crucial de la integración del VPH dentro de la célula huésped. Además, refirieron que la progresión al cáncer cervical se asocia a TLR4 debido a la exposición frecuente a una variedad de bacteria.

Sin embargo, una investigación realizada por *Wang* y otros<sup>(12)</sup> encontró una tendencia al ascenso de TLR4 con el incremento en la severidad de la enfermedad después de la infección por VPH, donde las diferencias fueron estadísticamente significativas. No obstante, el análisis de correlación mostró que la expresión TLR4 en cáncer cervical fue irrelevante en la proteína E7 del VPH16. De esta manera, aunque la ocurrencia y desarrollo de CaCu están asociados con la expresión de TLR4 en lesiones cervicales infectadas con VPH16, la severidad de las lesiones no correlaciona necesariamente con la expresión génica. Esto sugiere que otros patógenos, tales como bacterias, pueden activar la vía TLR4 para facilitar el escape inmune y promover el desarrollo de lesiones cervicales.

Un estudio previo de *Yang* y otros, demostró que la expresión de TLR4, en la ocurrencia, desarrollo y crecimiento de células cancerígenas en el cérvix, está estrechamente relacionada a la excesiva activación de un importante factor de transcripción, el Factor Inducible de Hipoxia-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ), el cual juega un importante rol en el microambiente tumoral. Por lo que, la vía de señalización TLR4 cervical está correlacionada positivamente con la alta expresión de HIF-1 $\alpha$ .<sup>(9)</sup> Otro aspecto interesante resulta la relación de TLR4 y la vía de señalización del óxido nítrico sintasa inducible (iNOS), donde se ha descrito que el incremento de óxido nítrico se relaciona estrechamente con la infección por VPH, y que su expresión en CaCu correlaciona positivamente con el estado clínico del tumor, el grado de malignidad, la metástasis y la densidad de los microvasos del tumor. Se ha referido que una vez inhibida la actividad de la iNOS, también es inhibido el crecimiento de células tumorales.<sup>(13)</sup>

La alta expresión de TLR4 también puede activar la cascada de señalización inflamatoria regulada por NF-kB, que incluye la vía del HIF-1 $\alpha$ , y que promueve la producción de citoquinas inmunosupresoras (IL-6, TGF- $\beta$ 1, entre otras) importantes para el crecimiento de células HeLa y resistencia a la apoptosis.<sup>(14,15)</sup>

En cuanto a los niveles de expresión de TLR9, estudios realizados por *Daud* y otros<sup>(16)</sup> mostraron que las células del epitelio cervical con baja expresión de TLR9 son más susceptibles a la infección por VPH, ya que en células del epitelio cervical con alta expresión de TLR9 raramente se observa alguna infección con el virus. Esto sugiere que la eliminación de la infección por VPH

puede involucrar la expresión incrementada de TLR9. En contraste, *Lee* y otros<sup>(17)</sup> refirieron que la expresión de TLR9 se incrementa gradualmente desde la displasia cervical al cáncer cervical invasivo, aunque el estudio no aclara de manera fehaciente esta relación.

Por su parte, *Hasan* y otros<sup>(18)</sup> mostraron que la proteína E6 del VPH16 inhibe la vía transcripcional TLR9 afectando la habilidad del sistema inmune para el reconocimiento de patógenos, lo cual permite que el virus escape de la vigilancia inmunológica. Sin embargo, este fenómeno no fue observado en la transfección de la proteína E6 del VPH18 dentro de las células, sugiriendo que diferentes tipos de VPH de alto riesgo median en los diferentes mecanismos reguladores sobre la expresión de TLR en el desarrollo del tumor.

Aunque los datos antes descritos y otras investigaciones ofrecen una idea en cuanto a la asociación de la vía de señalización TLR y la infección por VPH durante el desarrollo de CaCu, los mecanismos que los relacionan aún no se esclarecen totalmente.<sup>(19,20,21)</sup> Se requiere un mayor número de estudios que permita establecer una correlación entre los tipos de VPH, los tipos de TLR y el grado de las lesiones cervicales.

### **Vía de señalización *Wnt/β-catenina***

La vía *Wnt* (*genes wingless e int-1*) juega un rol clave en el control de varios procesos biológicos, que incluyen la diferenciación celular, proliferación, migración, adhesión, polaridad celular, arquitectura tisular y organogénesis. En el adulto, *Wnt* regula la hematopoyesis, osteogénesis, angiogénesis y adipogénesis. Es una vía altamente conservada a través de la evolución, y el amplio rango de efectos biológicos muestra un alto pleiotropismo de sus señales, las cuales están involucradas en enfermedades humanas, incluido el cáncer.<sup>(22)</sup>

La  $\beta$ -catenina, actúa como coactivador de la vía *Wnt*, participa en la adhesión célula-célula, mediando la interacción entre cadherinas y actina. De esta manera, alteraciones en el complejo  $\beta$ -catenina-cadherina-actina llevan a la pérdida de la adhesión y a una alta capacidad invasiva de las células afectadas, mecanismos que se asocian con la capacidad de metástasis de las células tumorales.<sup>(23)</sup>

La alteración de la vía por mutaciones o modificaciones epigenéticas de  $\beta$ -catenina o de otras proteínas facilita la acumulación de  $\beta$ -catenina en el núcleo y genera una activación permanente de esta vía de señalización. Este evento desencadena la expresión de genes que codifican proteínas que participan en la proliferación celular, diferenciación y mantenimiento de células

madre.<sup>(24)</sup> Esto se ha asociado de manera importante a la ocurrencia de defectos congénitos, enfermedades óseas, cardiovasculares y diversos tipos de cáncer.

Estudios recientes evidencian mecanismos de alteración de los componentes de la vía de señalización Wnt/ $\beta$ -catenina, diferente a la regulación del gen CTNNB1; tal es así, que mutaciones en los genes Axin1 y Axin2 constituyen un defecto genético en la vía Wnt que contribuye a su hiperactivación. También han sido descritos patrones de hipermetilación de secuencias promotoras en los genes APC y CDH-1, lo que conlleva al silenciamiento de estos genes y a la ausencia de las proteínas correspondientes. Como consecuencia de la ausencia de estas proteínas, se altera la formación y eficiencia del complejo de destrucción y por ende la estabilización y acumulación intracelular de  $\beta$ -catenina, lo que favorece el desarrollo y progresión de tumores.<sup>(24)</sup>

Otros factores de vías de señalización diferentes a Wnt también pueden estar involucrados en la regulación de  $\beta$ -catenina, ya sea por su propia fosforilación, o por la regulación de otros componentes corriente arriba de la vía. Tal es así, que en estudios in vitro se ha demostrado la interacción de  $\beta$ -catenina con miembros de la familia del receptor tirosina quinasa del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), como es el caso del receptor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2), donde la fosforilación de  $\beta$ -catenina mediada por estos receptores modula su actividad transcripcional.<sup>(23,24)</sup>

También proteínas codificadas por los genes supresores de tumores PTEN y p53 pueden participar en la regulación de la vía Wnt. Por ejemplo, la pérdida de expresión de PTEN resulta en la acumulación de  $\beta$ -catenina y en la activación transcripcional dependiente del TCF. Por otro lado, aunque no es claro el mecanismo molecular, se ha descrito que la proteína p53 puede regular la degradación de  $\beta$ -catenina, protegiendo la célula de posibles eventos oncogénicos.<sup>(25,26)</sup>

Los estudios que han mostrado el probable papel que tiene la activación de la vía de Wnt/ $\beta$ -catenina en el CaCu, han sugerido que la transformación de queratinocitos transfectados con las oncoproteínas E6 y E7 del VPH requiere un segundo proceso de activación hacia la malignidad, lo cual puede ser llevado a cabo gracias a la activación de la vía canónica de Wnt.<sup>(27)</sup> Esta idea es apoyada por un estudio realizado por *Shinohara* y otros<sup>(28)</sup> donde refieren que la expresión de  $\beta$ -catenina se incrementó en el 73 % de los casos de CaCu, observándose tinción citoplasmática y nuclear positiva (condición clave de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina). No obstante, sólo se encontraron mutaciones en el 20 % de los casos analizados. Esto sugiere, que la acumulación de  $\beta$ -catenina



puede llevarse a cabo en un nivel superior de la vía de señalización; por ejemplo, mediante la inactivación de reguladores negativos como APC o axina. Sin embargo, un estudio realizado por Guerra y otros<sup>(29)</sup> refieren un resultado contrario, pues ninguno de los casos analizados mostró translocación nuclear de  $\beta$ -catenina, por lo que deducen que esta ruta no está activada en CaCu. Tampoco detectan transición epitelio mesénquima y expresan que debido al alto porcentaje de mutaciones del gen PIK3CA en CaCu, probablemente quien completaría el proceso de malignización sería la vía EGFR/PI3K/Akt/mTOR.

Durante el proceso de carcinogénesis distintos genes supresores de tumor son inactivados por metilación anormal de las islas CpG, debido probablemente a un incremento en la actividad de ADN metiltransferasas (DNMT). La proteína E7 de VPH16 tiene la capacidad de unirse e incrementar la actividad de la DNMT1, que es la enzima responsable de adicionar grupos metilo a las islas CpG. De esta manera, resulta factible que reguladores negativos de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina pudieran ser inactivados por un proceso de metilación. En este contexto, los genes sFRPs, axina, DICKKOPF (Dkk) y APC tienen islas CpG enriquecidas en sus promotores, los cuales pueden estar hipermetilados en algunas neoplasias incluyendo el CaCu.<sup>(30)</sup>

Un análisis de expresión a nivel genómico se realizó en muestras de CaCu positivo para VPH16 y se comparó con epitelio cervical normal sin secuencias virales, identificándose genes y vías celulares con niveles de expresión aberrantes, donde una de las vías más alteradas fue Wnt/ $\beta$ -catenina. El estudio evidenció un incremento significativo de los genes WNT4, -8a, FZD2, GSK3 $\beta$ , y  $\beta$ -catenina en células tumorales, pero al mismo tiempo se expresaron activamente otros genes (sFRP4, PPP2C, y FZD7) en células cervicales normales que también pertenecen a la vía.<sup>(31)</sup> Los autores refieren que sFRP4, regulador negativo que inhibe la activación del receptor por medio de la competencia con proteínas de Wnt, se expresa activamente en epitelio normal y se ausenta en tejidos de CaCu, lo cual indica que este gen pudiera ser importante en la cascada de señalización Wnt.

La vía de la polaridad celular plana (PCP) es otro aspecto interesante pues participa en los procesos de desarrollo y diferenciación de tejidos, aunque hasta la fecha no se han reportado genes de PCP activos en epitelio cervical normal. De esta manera las células cervicales infectadas apagan la vía de PCP, y activan los genes de la vía canónica que podrían conducir a sobre-expresión y activación de genes “blanco” como Myc, Jun, Fos, y Kras.<sup>(32)</sup> Otro blanco importante de la vía canónica Wnt, es el gen COX2 (ciclo oxigenasa 2), el cual se une a citoquinas

producidas por los macrófagos en el microambiente tumoral, contribuyendo a un proceso inflamatorio sostenido que favorece la progresión del tumor.

Múltiples estudios han evidenciado alteraciones en los componentes de la vía Wnt/ $\beta$ -catenina en el desarrollo del cáncer cervical.<sup>(33,34,35,36,37)</sup> De esta manera, los esfuerzos de la comunidad científica se centran en identificar blancos terapéuticos que inhiban el crecimiento y proliferación de células tumorales.<sup>(38)</sup>

### **Vía de señalización fosfatidilinositol-3-quinasa**

La fosfatidilinositol-3-quinasa (PI3K) es el mayor componente de señalización del receptor tirosina kinasa (RTK). Esencialmente, se trata de un heterodímero con un componente kinasa denominado p110 (PI3KCA, PI3KCB, PI3KCD) y otro regulador denominado p85 (alfa o beta). El p110 tiene un dominio de unión al p85, y el p85 tiene dos dominios SH2 que tienen afinidad por las tirosinas fosforiladas de los RTK. Además de la unión directa al RTK, el p85 puede unirse a través de proteínas adaptadoras al RTK, como la IRS-1. La PI3K inactiva tiene su p110 plegada sobre sí y unida a la p85 por interacciones intercatenarias.<sup>(39)</sup>

La activación de la vía sucede cuando se fosforilan las tirosinas del receptor que se unen a la PI3K por los dominios SH2 de la subunidad regulatoria p85 cerca de la membrana celular. Aquí es donde la actividad kinasa de la subunidad p110 cataliza la producción del segundo mensajero fosfatidilinositol -3, 4, 5- trifosfato (PIP3) en la membrana celular (PIP2-PIP3), el cual contribuye al reclutamiento y activación de un amplio rango de blancos, que incluyen la serina/treonina proteína quinasa Akt.<sup>(39)</sup> La activación independiente del Ras y otras proteínas adaptadoras aumenta la estabilidad de la conformación activa de p110.

La proteína serina/treonina quinasa Akt tiene tres isoformas (Akt1, Akt2 y Akt3) con homología superior al 80 %.<sup>(40)</sup> Su activación es mediada por eventos de fosforilación de PI3K, que ancla Akt a la membrana citoplasmática y cambia su conformación para poder ser fosforilada por PDK1 (quinasa dependiente de fosfatidilinositol-1). Una de las primeras funciones descritas de Akt es el aumento de la supervivencia celular bloqueando procesos y proteínas pro-apoptóticas como los inhibidores de Bcl2 o BAD.<sup>(41)</sup> De igual forma, la activación de Akt en las células endoteliales a través de factores de crecimiento como VEGF contribuye al proceso de angiogénesis, favoreciendo la transducción de factores pro-angiogénicos como HIF-1.<sup>(42)</sup>

La vía de señalización PI3K/Akt regula múltiples procesos que incluyen la proliferación celular, supervivencia, crecimiento y motilidad, críticos para la tumorigénesis. El rol de esta vía en la oncogénesis ha sido extensamente investigado y la expresión alterada o mutación en muchos de sus componentes ha sido implicada en el cáncer humano.<sup>(43)</sup>

Otra quinasa intracelular serina-treonina, que se sitúa corriente abajo de la señalización de PI3K-Akt es la *mammalian target of rapamycin* o blanco de rapamicina (mTOR) que integra múltiples señales incluyendo factores de crecimiento (como EGF y IGF-1/2) y mitógenos. Se destaca por estar involucrada en el proceso de angiogénesis regulando la transducción y la actividad del HIF-1 que está relacionado con la expresión del VEGF en situaciones de hipoxia.<sup>(44)</sup>

En situación fisiológica, la vía de PI3K-Akt-mTOR juega un papel importante en la regulación del crecimiento, la proliferación, la motilidad y la supervivencia celular; así como la regulación de los niveles de nutrientes y energía celulares, la síntesis proteica, la autofagia, la transcripción y el estatus redox. De manera, que la hiperactivación de la señal mediada por mTOR se ha relacionado con el desarrollo, el crecimiento y la proliferación de hasta el 50 % de los cánceres humanos.<sup>(45)</sup>

La vía molecular PI3K/Akt/mTOR ha sido sujeto de múltiples estudios debido a que mutaciones genéticas o aumentos de expresión de varios componentes involucrados en la vía se han relacionado con la inducción de la transformación maligna celular, la desregulación de la proliferación y la quimiorresistencia, que contribuye a la tumorigénesis y neoangiogénesis.<sup>(46)</sup> La activación de PI3K ha sido descrita en cánceres humanos, y puede resultar en amplificación, sobre expresión o mutación en las subunidades catalíticas p110 o reguladoras p85. Tal es así, que se ha reportado amplificación de la región cromosómica 3q26, la cual contiene los genes PI3KCA que codifican la subunidad catalítica p110 de la PI3K en 40 % de carcinomas de ovario y en 50 % de los carcinomas cervicales. Mutaciones somáticas en estos genes han sido detectadas en un rango del 13- 23 % en CaCu, aunque también se presentan en varios tipos de cáncer, que traen como resultado la actividad quinasa incrementada en mutante PI3K salvaje. De igual forma se han encontrado mutaciones en la subunidad reguladora p85.<sup>(47,48,49)</sup>

Como cualquier afectación en los componentes individuales de la vía puede resultar en variación de las rutas de señalización, se ha sugerido que la activación de la vía PI3K es una de las más frecuentes alteraciones moleculares en el cáncer. De ahí la importancia de conocer el papel de los inhibidores de la vía PI3K/Akt/mTOR, los cuales pueden ser combinados efectivamente con

quimioterapia, radioterapia y agentes blancos que aumenten la eficacia y venzan los mecanismos de resistencia.<sup>(50)</sup>

Otra proteína que regula la señal de supervivencia celular, dependiente e independiente de la vía PI3K/Akt es PTEN (fosfatidilinositol -3, 4, 5- trifosfato 3 -fosfatasa). Esta proteína supresora de tumor se expresa cuando existen señalizaciones de daño celular, bloqueando la supervivencia de la célula mediante p53. La actividad fosfatasa de PTEN le permite desfosforilar la PIP3, al inhibir el proceso de activación de Akt y el proceso de inactivación de p53 vía Akt-MDM2. PTEN también se une a p53, y favorece su estabilidad e impide la actividad inhibitoria de MDM2 sobre la misma.<sup>(51)</sup> Lo anterior representa que p53 se mantiene activa para inhibir la proliferación celular y promover los procesos de reparación o apoptosis. De esta manera, se protege tanto la integridad genómica como cromosómica de la célula y de un tejido en general.

Varias anormalidades han sido descritas en la ruta PI3K/PTEN/Akt asociadas a tumores. Ellas incluyen pérdida de la función del PTEN (por mutación, delección o silenciamiento epigenético), ganancia de función o amplificación de las subunidades kinasas del PI3K, mutaciones con ganancia de función de las subunidades regulatorias de la PI3K, así como mutaciones y amplificaciones de las diferentes isoformas de Akt y PDK1.<sup>(52)</sup> Un ejemplo de ello son las mutaciones *missense* somáticas en el gen que codifica p110 $\gamma$  (PIK3CA) en el cáncer de mama. Estas mutaciones ocurren con mayor frecuencia en cánceres HER2-amplificados y positivos para receptor hormonal.<sup>(53,54)</sup> La amplificación o mutación del gen PIK3CA también ocurre comúnmente en cáncer de colon, ovario, de cabeza y cuello, escamoso de cuello uterino, gástrico, y pulmonar, entre otros. Y a pesar de que las mutaciones y translocaciones en p85 $\alpha$  son raras, sirven para hacer énfasis en la importancia de la vía.<sup>(55)</sup>

Varios autores plantean, que las alteraciones genéticas que se presentan en moléculas de otras vías relacionadas con cáncer, y muchos de los efectos oncogénicos de estas anormalidades, podrían estar mediadas al menos parcialmente, por la señalización de PI3K/Akt/mTOR. Este hecho ha incentivado el estudio de los componentes de la vía como posibles blancos en el tratamiento del CaCu.<sup>(56,57,58,59,60)</sup>

## Consideraciones finales

Los mecanismos que involucran las vías TLRs, Wnt/ $\beta$ -catenina y PI3K/Akt, podrían influenciar el origen y progresión del CaCu, a través de señales autocrinas, yuxtacrinas o paracrinas de

células adyacentes como las del sistema inmunológico o las del tejido endotelial. Es probable que muchas de las mutaciones en los genes que controlan las diversas proteínas que intervienen en las vías de comunicación intercelular referidas en otros cánceres, puedan estar relacionadas con la patología cervical.

En los procesos que evolucionan al cáncer confluyen diferentes rutas de señalización que se cruzan en puntos concretos, y que producen mutaciones importantes en genes supresores tumorales y protooncogenes, esenciales en el metabolismo celular.

La activación o desregulación de algunos componentes de estas vías están implicadas en la proliferación incontrolada de células tumorales, evento importante en la carcinogénesis cervical. Comprender el rol de los componentes de las vías de señalización, permitirá dirigir estrategias de tratamiento sobre blancos específicos involucrados en la transformación celular.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Santos E. Biología molecular del cáncer: del laboratorio a la clínica. Libro Editado por la Real Academia de Medicina de Salamanca. CIC & IBMCC 2013. Consultado en septiembre de 2018. Disponible en: <http://www.cicancer.org/es/cascadas-y-redes-de-senalizacion-celular-rutas-y-redes>
2. Cruz MdCL, Mendiola AV, Soto Cruz I. Ciclo celular: Mecanismos de regulación. Vertientes Revista Especializada en Ciencias de la Salud [en línea]. 2014;17(2):98-107. Disponible en: [https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=Ciclo+celular%3A+Mecanismos+de+regulaci%C3%B3n&btnG=](https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Ciclo+celular%3A+Mecanismos+de+regulaci%C3%B3n&btnG=)
3. Duronio RJ, Xiong Y. Signaling pathways that control cell proliferation. Cold Spring Harbor perspectives in biology. 2013;5(3):a008904. DOI: 10.1101/cshperspect.a008904.  
<http://cshperspectives.cshlp.org/content/5/3/a008904.full.pdf>
4. Martínez Benítez EJ. Biología molecular del VPH tipo 16 y su asociación al cáncer cérvico uterino. Research Gate. 2018. DOI: 10.13140/RG.2.2.31448.6016.  
[https://www.researchgate.net/publication/323738251\\_Biologia\\_molecular\\_del\\_VPH\\_tipo\\_16\\_y\\_su\\_asociacion\\_al\\_cancer\\_cervico\\_uterino](https://www.researchgate.net/publication/323738251_Biologia_molecular_del_VPH_tipo_16_y_su_asociacion_al_cancer_cervico_uterino)

5. Wright A, Howitt BE, Myers AP, Dahlberg SE, Palescandolo E, Hummelen PV. Oncogenic mutations in cervical cancer: genomic differences between adenocarcinomas and squamous cell carcinomas of the cervix. *Cancer* [en línea]. 2013;119(21):3776-83. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3972000/pdf/nihms564810.pdf>
6. Du B, Jiang QL, Cleveland J, Liu BR, Zhang D. Targeting Toll-like receptors against cancer. *J Cancer Metastasis Treat*. 2016;2:463-70 DOI: 10.20517/2394-4722.2016.62. [https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=Targeting+Toll-like+receptors+against+cancer.+J+Cancer+Metastasis+Treat.+2016%3B2%3A463-70++&btnG=](https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Targeting+Toll-like+receptors+against+cancer.+J+Cancer+Metastasis+Treat.+2016%3B2%3A463-70++&btnG=)
7. O'Neill LA, Golenbock D, Bowie AG. The history of Toll-like receptors—redefining innate immunity. *Nat Rev Immunol*. [en línea]. 2013;13:453-60. Disponible en: [https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=The+history+of+Toll-like+receptors%E2%80%94redefining+innate+immunity&btnG=](https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=The+history+of+Toll-like+receptors%E2%80%94redefining+innate+immunity&btnG=)
8. Sweta S, Damodar G. Role of Toll like Receptor(s) in Tumor Biology. *J Tumor Med Prev*. [en línea]. 2017;1(1):554-5. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Dr\\_Damodar\\_Gupta/publication/316717389\\_Role\\_of\\_Toll\\_like\\_Receptors\\_in\\_Tumor\\_Biology/links/590f438da6fdccad7b1266cb/Role-of-Toll-like-Receptors-in-Tumor-Biology.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Dr_Damodar_Gupta/publication/316717389_Role_of_Toll_like_Receptors_in_Tumor_Biology/links/590f438da6fdccad7b1266cb/Role-of-Toll-like-Receptors-in-Tumor-Biology.pdf)
9. Yang X, Cheng Y, Li C. The role of TLRs in cervical cancer with HPV infection: a review. *Signal Transduction and Targeted Therapy* [en línea]. 2017;2:e17055. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/sigtrans201755>
10. Hasimu A, Ge L, Li QZ, Zhang RP, Guo X. Expressions of Toll-like receptors 3, 4, 7, and 9 in cervical lesions and their correlation with HPV16 infection in Uighur women. *Chin J Cancer* [en línea]. 2011;30:344-50. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4013399/>
11. Yu L, Wang L, Li M, Zhong J, Wang Z, Chen S. Expression of toll-like receptor 4 is down-regulated during progression of cervical neoplasia. *Cancer Immunol Immunother*. [en línea]. 2010;59:1021-28. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=5b2da104-c6f6-4d15-9715-c6d6ae840b46%40sdc-v-sessmgr04>

12. Wang Y, Weng Y, Shi Y, Xia X, Wang S, Duan H. Expression and functional analysis of Toll-like receptor 4 in human cervical carcinoma. *J Membr Biol* [en línea]. 2014;247:591-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s00232-014-9675-7>
13. Xiao J, Guo Q, Wang X, Xie F, Zhang H, Sui L. Study on the expression and signification of TLR4/NO pathway in cervical tumorogenesis with high risk HPV infection. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* [on line]. 2015;50:41-7. Disponible en: <https://europepmc.org/abstract/med/25877424>
14. Wang J, Lin D, Peng H, Shao J, Gu J. Cancer-derived immunoglobulin G promotes LPS-induced proinflammatory cytokine production via binding to TLR4 in cervical cancer cells. *Oncotarget*. 2014;5:9727-43. DOI: 10.18632/oncotarget.2359. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4259433/>
15. Cheng Y, Chen G, Wang X, Huang Y, Ding J, Huang J, et al. TLR4 may accelerate hypoxia reaction to promote the occurrence and progress of cervical lesions by infected pathogenic microorganisms other than HPV. *J Cancer Ther.* [on line]. 2013;4:549-53. Disponible en: [http://file.scirp.org/pdf/JCT\\_2013041517104684.pdf](http://file.scirp.org/pdf/JCT_2013041517104684.pdf)
16. Daud II, Scott ME, Ma Y, Shiboski S, Farhat S, Moscicki AB. Association between toll-like receptor expression and human papillomavirus type 16 persistence. *Int J Cancer.* [en línea]. 2011;128:879-86. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2952342/>
17. Lee JW, Choi JJ, Seo ES, Kim MJ, Kim WY, Choi CH, et al. Increased toll-like receptor 9 expression in cervical neoplasia. *Mol Carcinog.* 2007;46:941-7. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/mc.20325>
18. Hasan UA, Bates E, Takeshita F, Biliato A, Accardi R, Bouvard V, et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16. *J Immunol.* [on line]. 2007;178:3186-97. Disponible en: <http://www.jimmunol.org/content/jimmunol/178/5/3186.full.pdf>
19. Cannella F, Pierangeli A, Scagnolari C, Cacciotti G, Tranquilli G, Stentella P, et al. TLR9 is expressed in human papillomavirus-positive cervical cells and is over-expressed in persistent infections. *Immunobiology.* [en línea]. 2015;220:363-8. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0171298514002034>

20. de Matos LG, Candido EB, Vidigal PV, Bordoni PH, Lamaita RM, Carneiro MM, et al. Association between Toll-like receptor and tumor necrosis factor immunological pathways in uterine cervical neoplasms. *Tumori*. 2016;103:81-6. Disponible en: <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.5301/tj.5000576>
21. Fehri E, Ennaifer E, Ardhaoui M, Ouerhani K, Laassili T, Bel Haj Rhouma R, et al. Expression of Toll-like Receptor 9 Increases with Progression of Cervical Neoplasia in Tunisian Women - A Comparative Analysis of Condyloma, Cervical Intraepithelial Neoplasia and Invasive Carcinoma. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, Asian Pacific Education Press Ltd; 2014;15(15):6145-50. Disponible en: [https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=Expression+of+Toll-like+Receptor+9+Increases+with+Progression+of+Cervical+Neoplasia+in+Tunisian+Women+-+A+Comparative+Analysis+of+Condyloma&btnG=](https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Expression+of+Toll-like+Receptor+9+Increases+with+Progression+of+Cervical+Neoplasia+in+Tunisian+Women+-+A+Comparative+Analysis+of+Condyloma&btnG=)
22. Niehrs C. The complex world of WNT receptor signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*. 2012;13:767-9. doi:10.1038/nrm3470. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=80645f1a-fade-4142-bc91-867f36cda63a%40sdc-v-sessmgr02>
23. Duchartre Y, Kim JM, Kahn M. The Wnt signalling pathway in cancer. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* [en línea]. 2016;99:141-9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5853106/>
24. Mantilla C, Suárez Mellado I, Duque Jaramillo A, Navas MC. Mecanismos de señalización por  $\beta$ -catenina y su papel en la carcinogénesis. *Ces Medicina* [en línea]. 2015;29(1). Disponible en: [http://scholar.google.com/cu/scholar\\_url?url=http%3A%2F%2Frevistas.ces.edu.co%2Findex.php%2Fmedicina%2Farticle%2Fdownload%2F109%2F2394&hl=es&sa=T&oi=gga&ct=gga&cd=0&d=7313555211479020471&ei=aXRHXMGtLtKTmwHz25vQBA&scisig=AAGBfm2x\\_\\_81KH RH7Xdm06kWR08jsAUsAA&nossl=1&ws=1024x634&at=](http://scholar.google.com/cu/scholar_url?url=http%3A%2F%2Frevistas.ces.edu.co%2Findex.php%2Fmedicina%2Farticle%2Fdownload%2F109%2F2394&hl=es&sa=T&oi=gga&ct=gga&cd=0&d=7313555211479020471&ei=aXRHXMGtLtKTmwHz25vQBA&scisig=AAGBfm2x__81KH RH7Xdm06kWR08jsAUsAA&nossl=1&ws=1024x634&at=)
25. Persad S, Troussard AA, McPhee TR, Mulholland DJ, Dedhar S. Tumor suppressor PTEN inhibits nuclear accumulation of beta-catenin and T cell/lymphoid enhancer factor 1-mediated



transcriptional activation. *J Cell Biol.* [en línea]. 2001;153(6):1161-74. Disponible en:  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2192018/pdf/0101058.pdf>

26. Haupt S, Raghu D, Haupt Y. Mutant p53 drives cancer by subverting multiple tumor suppression pathways. *Front Oncol.* 2016;6:12. DOI:10.3389/fonc.2016.00012

Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4728204/pdf/fonc-06-00012.pdf>

27. Uren A, Fallen S, Yuan H, Usubutun A, Kucukali T, Schlegel R, et al. Activation of the Canonical Wnt Pathway during Genital Keratinocyte Transformation: A Model for Cervical Cancer Progression. *Cancer Res.* [en línea]. 2005;65:6199-206. Disponible en:  
<http://cancerres.aacrjournals.org/content/canres/65/14/6199.full.pdf>

28. Shinohara A, Yokoyama Y, Wan X, Takahashi Y, Mori Y, Takami T, et al. Cytoplasmic/nuclear expression without mutation of exon 3 of the beta-catenin gene is frequent in the development of the neoplasm of the uterine cervix. *Gynecol Oncol* [en línea]. 2001;450. Disponible en:  
[https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as\\_sdt=0%2C5&q=Cytoplasmic%2Fnuclear+expression+without+mutation+of+exon+3+of+the+beta-catenin+gene+is+frequent+in+the+development+of+the+neoplasm+of+the+uterine+cervix&btnG=](https://scholar.google.com/cu/scholar?hl=es&as_sdt=0%2C5&q=Cytoplasmic%2Fnuclear+expression+without+mutation+of+exon+3+of+the+beta-catenin+gene+is+frequent+in+the+development+of+the+neoplasm+of+the+uterine+cervix&btnG=)

29. Guerra F, Rocher A, Angeleri A, Díaz LB, Mendeluk G, Quintana S, et al. Moléculas de adhesión y proteínas oncogénicas de virus de papiloma humano en la progresión de cáncer de cuello uterino. *B y PC*; 2018;82(2):30-5. (ISSN 1515-6761 Ed. Impresa; ISSN 2250-5903 Ed. CD-ROM)

30. Lee J, Yoon YS, Chung JH. Epigenetic silencing of the WNT antagonist DICKKOPF-1 in cervical cancer cell lines. *Gynecologic Oncology* [en línea]. 2008;109:270-4. Disponible en:  
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825808000929>

31. Pérez Plasencia C, Vázquez Ortíz G, López Romero R, Pina Sánchez P, Moreno J, Salcedo M. Genome wide expression analysis in HPV16 Cervical Cancer: identification of altered metabolic pathways. *Infectious Agents and Cancer.* [en línea]. 2007;2:16. Disponible en:  
<https://infectagentscancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/1750-9378-2-16>

32. Wang Y, Nathans J. Tissue/planar cell polarity in vertebrates: new insights and new questions. *Development* [en línea]. 2007;134:647-58. Disponible en:
35. Lu Li, Wen Ting Yang, Peng Sheng Zheng, Xiao Fang Liu. SOX17 restrains [phttp://dev.biologists.org/content/develop/134/4/647.full.pdf](http://dev.biologists.org/content/develop/134/4/647.full.pdf)
33. Yayun Jiang, Wei Ren, Weijia Wang, Jing Xia, Liyao Gou, Mengyao Liu, et al. Inhibitor of  $\beta$ -catenin and TCF (ICAT) promotes cervical cancer growth and metastasis by disrupting E-cadherin/ $\beta$ -catenin complex. *Oncology Reports* [en línea]. 2017;38:2597-606. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5780012/pdf/or-38-05-2597.pdf>
34. Qiqi Wang, Qiong Qin, Ran Song, Chunjuan Zhao, Hua Liu, Ying Yang. NHERF1 inhibits beta-catenin-mediated proliferation of cervical cancer cells through suppression of alpha-actinin-4 expression. *Cell Death and Disease*. 2018;9:668. DOI: 10.1038/s41419-018-0711-x. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0711-x>
35. Lu Li, Wen Ting Yang, Peng Sheng Zheng, Xiao Fang Liu. SOX17 restrains proliferation and tumor formation by down-regulating activity of the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway via trans-suppressing  $\beta$ -catenin in cervical cancer. *Cell Death and Disease*. 2018;9:741. doi:10.1038/s41419-018-0782-8. <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0782-8>
36. Ayala Calvillo E, Mojica Vázquez LH, García Carrancá A, González Maya L. Wnt/ $\beta$  catenin pathway activation and silencing of the APC gene in HPV positive human cervical cancer derived cells. *Molecular Medicine Reports* [en línea]. 2018;17:200-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5780127/pdf/mmr-17-01-0200.pdf>
37. Ramos Solano M, Álvarez Zavala M, García Castro B, Jave Suárez LF, Aguilar Lemarroy A. Vía de señalización Wnt y cáncer cervicouterino. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social* [en línea]. 2015;53(S2):218-24. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/ims152p.pdf>
38. Lan K, Zhao Y, Fan Y, Ma B, Yang S, Liu Q, et al. Sulfiredoxin may promote cervical cancer metastasis via Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway. *International Journal of Molecular Sciences* [en línea]. 2017;18(5):917. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/18/5/917/htm>

39. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* [en línea]. 2006;7:606-19. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=1fd27a17-18da-4d61-a791-b1b03397086f%40sessionmgr4007>
40. González E, McGraw TE. The Akt kinases: isoform specificity in metabolism and cancer. *Cell Cycle*. 2009;8:2502-508. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/pdf/10.4161/cc.8.16.9335>
41. Kandel ES, Hay N. The regulation and activities of the multifunctional serine/threonine kinase Akt/PKB. *Exp Cell Res* [en línea]. 1999;253:210-29. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Eugene\\_Kandel2/publication/12721195\\_The\\_regulation\\_and\\_activities\\_of\\_the\\_multifunctional\\_serinethreonine\\_kinase\\_AktPKB/links/5a7f100b4585154d57d72f45/The-regulation-and-activities-of-the-multifunctional-serine-threonine-kinase-Akt-PKB.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Eugene_Kandel2/publication/12721195_The_regulation_and_activities_of_the_multifunctional_serinethreonine_kinase_AktPKB/links/5a7f100b4585154d57d72f45/The-regulation-and-activities-of-the-multifunctional-serine-threonine-kinase-Akt-PKB.pdf)
42. Parrizas M, Saltiel AR, Leroith D. Insulin-like growth factor 1 inhibits apoptosis using the phosphatidylinositol 3'-kinase and mitogen-activated protein kinase pathways. *J Biol Chem*. [en línea]. 1997;272:154-61. Disponible en: <http://www.jbc.org/content/272/1/154.full.pdf>
43. Martini M, De Santis MC, Braccini I, Gulluni F, Hirsch E. PI3K/AKT signaling pathway and cancer: an updated review. *Ann Med*. [en línea]. 2014;46:372-83. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=6b88dd95-07bc-4d0e-ba16-4df434a4b8d5%40sessionmgr4009>
44. Laplante M, Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell*. [en línea]. 2012;149:274-93. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0092867412003510>
45. Tan HK, Moad AI, Tan ML. The mTOR Signalling Pathway in Cancer and the Potential mTOR Inhibitory Activities of Natural Phytochemicals. *Asian Pacific Journal Cancer Prevention*. [en línea]. 2014;15(16):6463-75. Disponible en: <http://medicinabiomolecular.com.br/biblioteca/pdfs/Cancer/acido-galico-curcumina-resveratrol-diosgenina-roma-egcg.pdf>

46. Rashmi R, Deselm C, Helms C, Bowcock A, Rogers BE, Rader J. AKT Inhibitors Promote Cell Death in Cervical Cancer through Disruption of mTOR Signaling and Glucose Uptake. *PLOS One*. 2014;9(4):e92948. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0092948>
47. Black JD, López S, Cocco E, Bellone S, Altwerger G, Schwab CL, et al. PIK3CA oncogenic mutations represent a major mechanism of resistance to trastuzumab in HER2/neu overexpressing uterine serous carcinomas. *British J Cancer*. [en línea]. 2015;113:1020-6. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/bjc2015306>
48. McIntyre JB, Wu JS, Craighead PS, Phan T, Köbel M, Lees-Miller SP, et al. PIK3CA mutational status and overall survival in patients with cervical cancer treated with radical chemoradiotherapy. *Gynecologic Oncology*. [en línea]. 2013;128:409-14. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0090825812009675>
49. Lou H, Villagran G, Boland JF, Im KM, Polo S, Zhou W, et al. Genome Analysis of Latin American Cervical Cancer: Frequent Activation of the PIK3CA Pathway. *Clinical Cancer Research* [en línea]. 2015;21:5360-70. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4668220/pdf/nihms701853.pdf>
50. Ilagan E, Manning BD. Emerging role of mTOR in the response to cancer therapeutics. *Trends Cancer*. 2016;2(5):241-51. DOI:10.1016/j.trecan.2016.03.008. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5033243/>
51. Song MS, Salmena L, Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nat Rev Mol Cell Biol*. [en línea]. 2012;13(5):283-96. Disponible en: <https://www.researchgate.net/file.PostFileLoader.html?id=55c4baa55dbbbdae958b464c&assetKey=AS%3A273827265744901%401442296915353>
52. Juric D, Castel P, Griffith M, Griffith OL, Won HH, Ellis H, et al. Convergent loss of PTEN leads to clinical resistance to a PI3K $\alpha$  inhibitor. *Nature*. [en línea]. 2015;518(7538):240-4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4326538/>
53. Hanker AB, Pfefferle AD, Balko JM, Kuba MG, Young CD, Sánchez V, et al. Mutant PIK3CA accelerates HER2-driven transgenic mammary tumors and induces resistance to combinations of anti-HER2 therapies. *Proc Natl Acad Sci USA* [en línea]. 2013;110:14372-7.

Disponible en: <https://www.pnas.org/content/pnas/110/35/14372.full.pdf>

54. Mollon L, Aguilar A, Anderson E, Dean J, Davis L, Warholak T, et al. A systematic literature review of the prevalence of PIK3CA mutations and mutation hotspots in HR+/HER2-metastatic breast cancer. [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2018; 2018 Apr 14-18; Chicago, IL. Philadelphia (PA): AACR; Cancer Res. [en línea]. 2018;78 (13 Suppl): Abstract nr 1207. Disponible en: [http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13\\_Supplement/1207.short](http://cancerres.aacrjournals.org/content/78/13_Supplement/1207.short)

55. Thorpe LM, Spangle JM, Ohlson CE, Cheng H, Roberts TM, Cantley LC, et al. PI3K-p110 $\alpha$  mediates the oncogenic activity induced by loss of the novel tumor suppressor PI3K-p85 $\alpha$ . Proceedings of the National Academy of Sciences. 2017;114(27):7095-100.

Disponible en: <https://www.pnas.org/content/114/27/7095.full>

56. Zhang L, Wu J, Ling MT, Zhao L, Zhao KN. The role of the PI3K/Akt/mTOR signalling pathway in human cancers induced by infection with human papillomaviruses. Mol Cancer. [en línea]. 2015;14:87. Disponible en: <https://molecularcancer.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12943-015-0361-x>

57. Tingting Feng, Lin Zheng, Feng Liu, Xiaoying Xu, Sheng Mao, Xiao Wang, et al. Growth factor progranulin promotes tumorigenesis of cervical cancer via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. Oncotarget. [en línea]. 2016;7(36):58381-95. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5295437/>

58. Xue Bai, Yaxin Ma, Guobin Zhang. Butein suppresses cervical cancer growth through the PI3K/AKT/mTOR pathway. Oncology Reports. [en línea]. 2015; 33:3085-92. Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?vid=0&sid=093cfb3a-e390-4520-9499-c2d8beb520fa%40sessionmgr4008>

59. Wenqian Zhang, Zhengai Xiong, Tianqin Wei, Qiumeng Li, Ying Tan, Li Ling. Nuclear factor 90 promotes angiogenesis by regulating HIF-1 $\pm$ /VEGF-A expression through the PI3K/Akt signaling pathway in human cervical cancer. Cell Death & Disease [en línea]. 2018;9(276). Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41419-018-0334-2>

60. Cristian Massacesi C, Di Tomaso E, Urban P, Germa C, Quadt C. Trandafir L. PI3K inhibitors as new cancer therapeutics: implications for clinical trial design. *Oncotargets and Therapy*. [en línea]. 2016;9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4708174/>

### **Conflicto de intereses**

Los autores declaran que no existe conflicto de ningún tipo con la elaboración de este documento.