

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

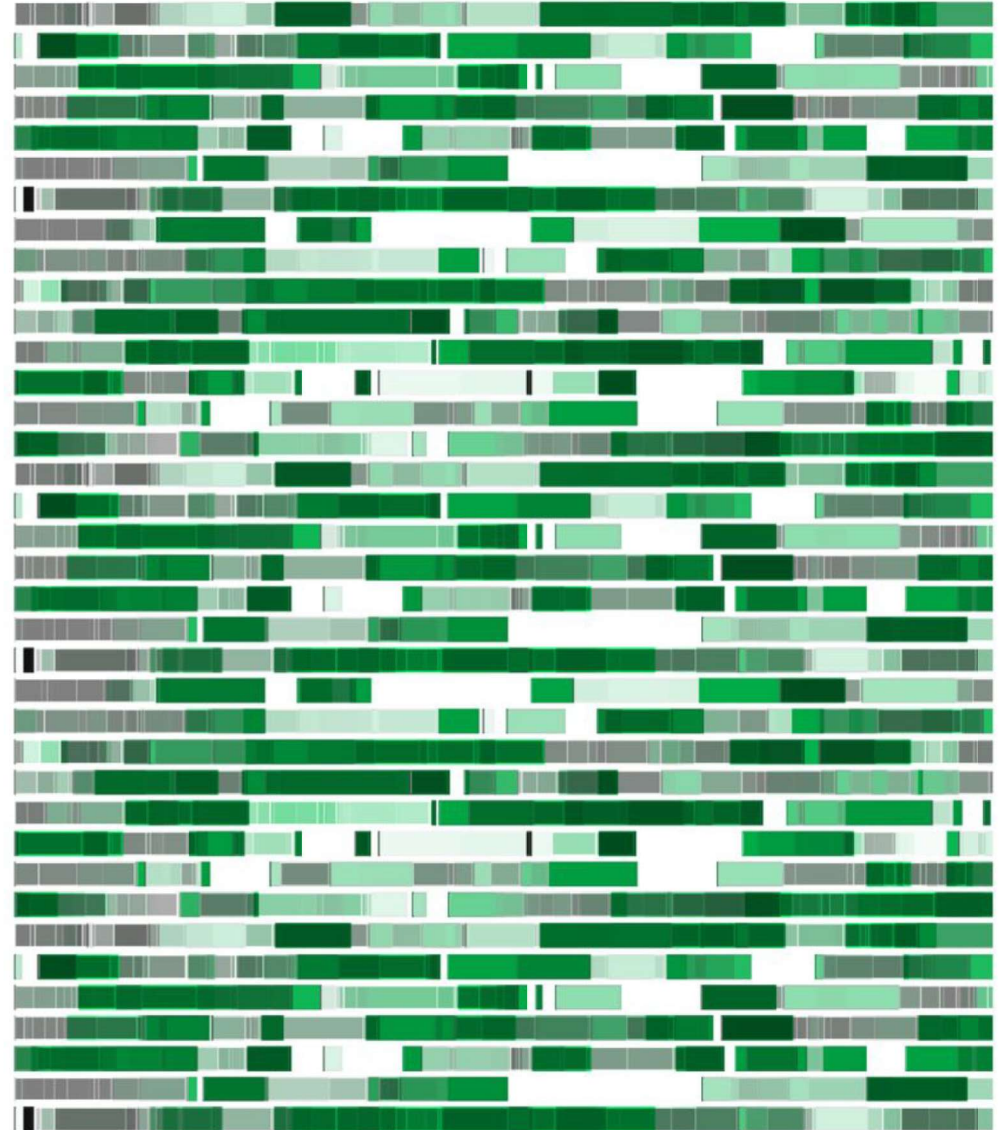
A TRAVÉS DE LAS VÍAS DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA, 12 Y 13 DE FEBRERO DE 2026

MESA 2 VÍA PAM (ruta de señalización intracelular PI3K–AKT–mTOR)

Moderan:

Dra. **Reyes Bernabé**, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

Dr. **Juan de la Haba**, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba





Importancia de la vía PI3KCa en cáncer de pulmón

Dr. Rafael López Castro

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Conflictos de interés

- **Empleo**

Sanidad de Castilla y León (SACYL)

- **Honorarios como conferenciante**

Kyowa Kirin, Pierre-Fabre, Takeda, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, Novartis, Roche, Pfizer, Aristo

- **Consultoría**

Roche, Astra-Zeneca, Boehringer Ingelheim, Novartis, Takeda

- **Proyectos de investigación financiados**

Roche, Bristol-Myers Squibb, MSD, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca

- **Viaje a reuniones-congresos y alojamiento**

Takeda, Pfizer, Pierre-Fabre, Roche

- **Acciones cotizadas**

Ninguna



Guión

- ▶ **Introducción**
- ▶ **Estrategias terapéuticas**
- ▶ **PI3K como alteración secundaria**
- ▶ **PI3K, inmunidad y metabolismo**
- ▶ **Conclusiones**

Savage Chickens

by Doug Savage



www.savagechickens.com



Introducción

Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Causas de mortalidad. España (2024)

Causa de Mortalidad	Número de Defunciones	Porcentaje
Tumores (cáncer)	115.308	26,6 %
Enfermedades del sistema circulatorio	112.654	26,0 %
Enfermedades del sistema respiratorio	50.333	11,6 %
Enfermedades del sistema nervioso	25.982	6,0 %
Trastornos mentales y del comportamiento	22.797	5,3 %
Enfermedades del sistema digestivo	22.882	5,3 %
Causas externas (accidentes, suicidios, etc.)	18.304	4,2 %
Enfermedades infecciosas y parasitarias	12.236	2,8 %
Enfermedades del sistema genitourinario	11.600	2,7 %
Enfermedades endocrinas y metabólicas	10.850	2,5 %

Elaborado con datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). Acceso el 1 de febrero de 2026



Tipo de Tumor - Número de Defunciones (2024)

Tipo de Tumor	Número de Defunciones	Porcentaje del Total de Tumores
Cáncer de bronquios y pulmón	23.239	20,2 %
Cáncer de colon	10.434	9,0 %
Cáncer de páncreas	8.200	7,0 %
Cáncer de mama	6.850	5,9 %
Cáncer de próstata	5.950	5,1 %
Cáncer de hígado y vías biliares	5.400	4,6 %
Cáncer de estómago	4.800	4,1 %
Cáncer de vejiga	4.500	3,9 %
Linfomas y tumores hematológicos	4.200	3,6 %
Cáncer de recto	3.800	3,3 %

**~ 1/20
fallecimientos
anuales en España se
debe a cáncer de
pulmón**

Elaborado con datos del Instituto Nacional de Estadística (INE). Acceso el 1 de febrero de 2026

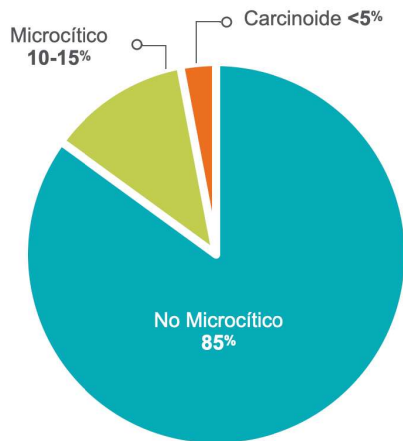
Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



“El” cáncer de pulmón

Distribución de los subtipos del Cáncer de pulmón



Adaptado de Pikor LA et al. Lung Cancer 2013; Li. JCO. 2013;31:1039; Tsao. J Thorac Oncol. 2016;11:613

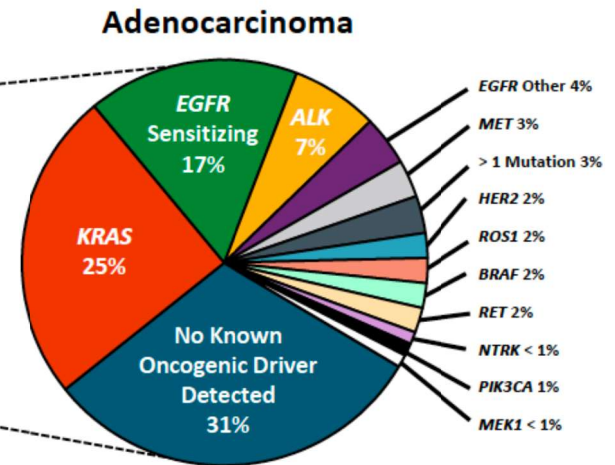
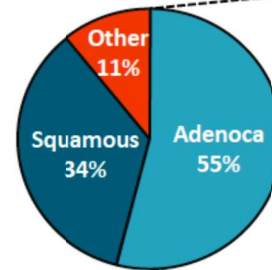
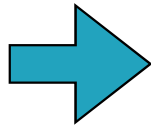
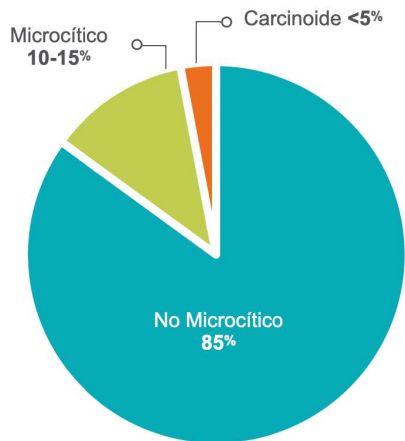
Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



“El” cáncer de pulmón

Distribución de los subtipos del Cáncer de pulmón



Adaptado de Pikor LA et al. Lung Cancer 2013; Li. JCO. 2013;31:1039; Tsao. J Thorac Oncol. 2016;11:613

Importancia de la Vía PI3KCa en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



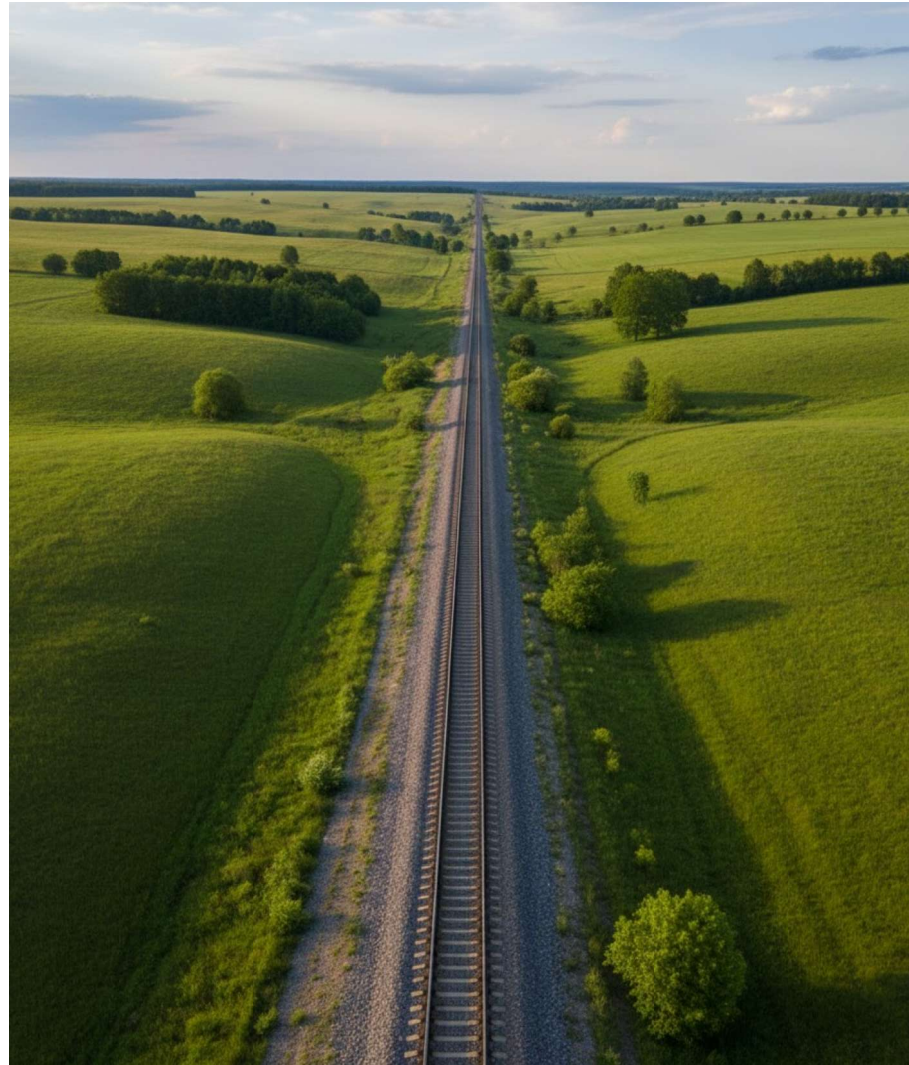
La vía PI3K-AKT-mTOR (PAM)

Importancia de la Vía **PI3K α** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



La vía



Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Imagen elaborada con generador de IA

“La” vía

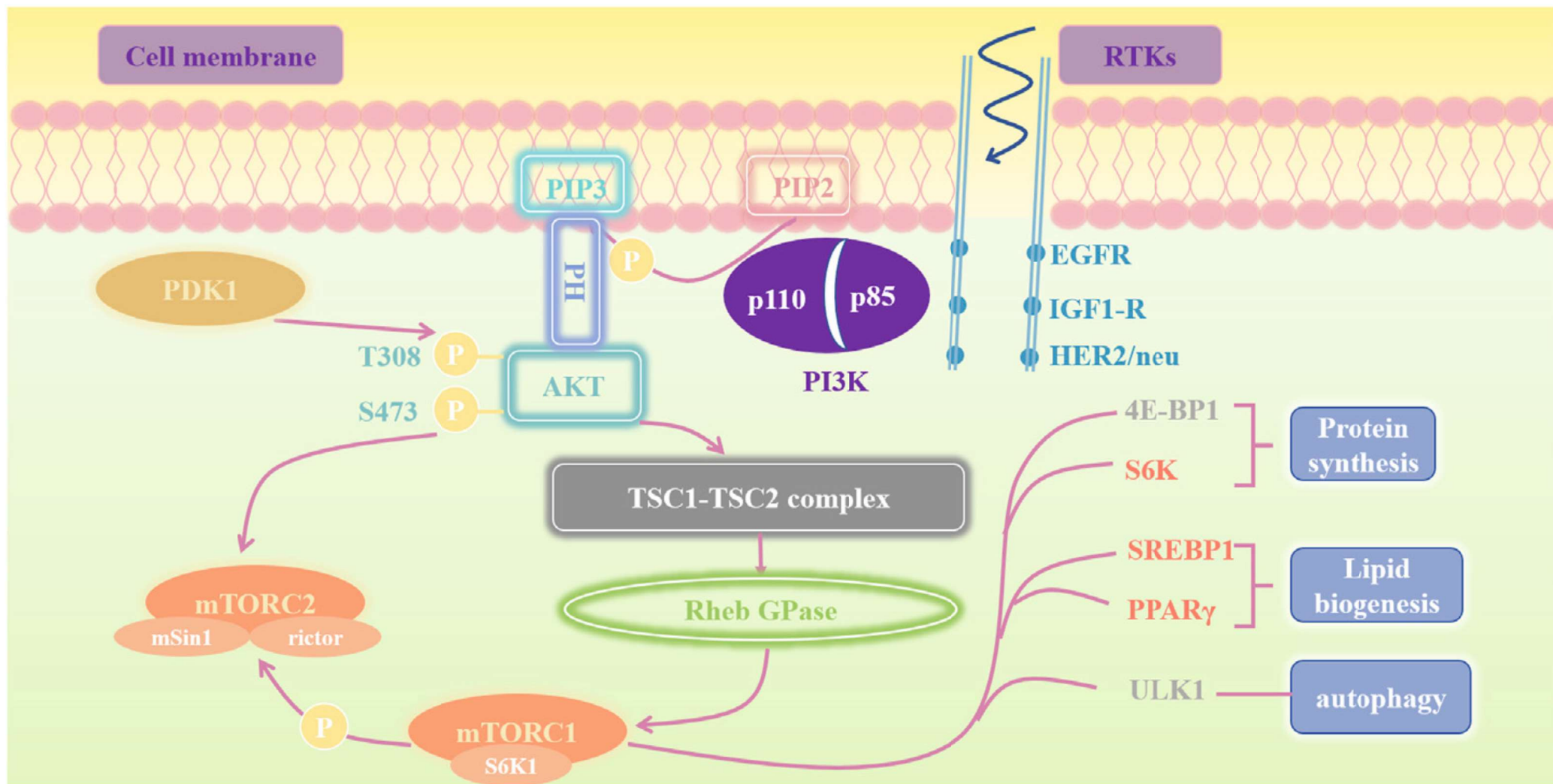


Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Imagen elaborada con generador de IA



Quiang M et al. *Front. Pharmacol.* 16:1516583

Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



La vía PI3K-AKT-mTOR

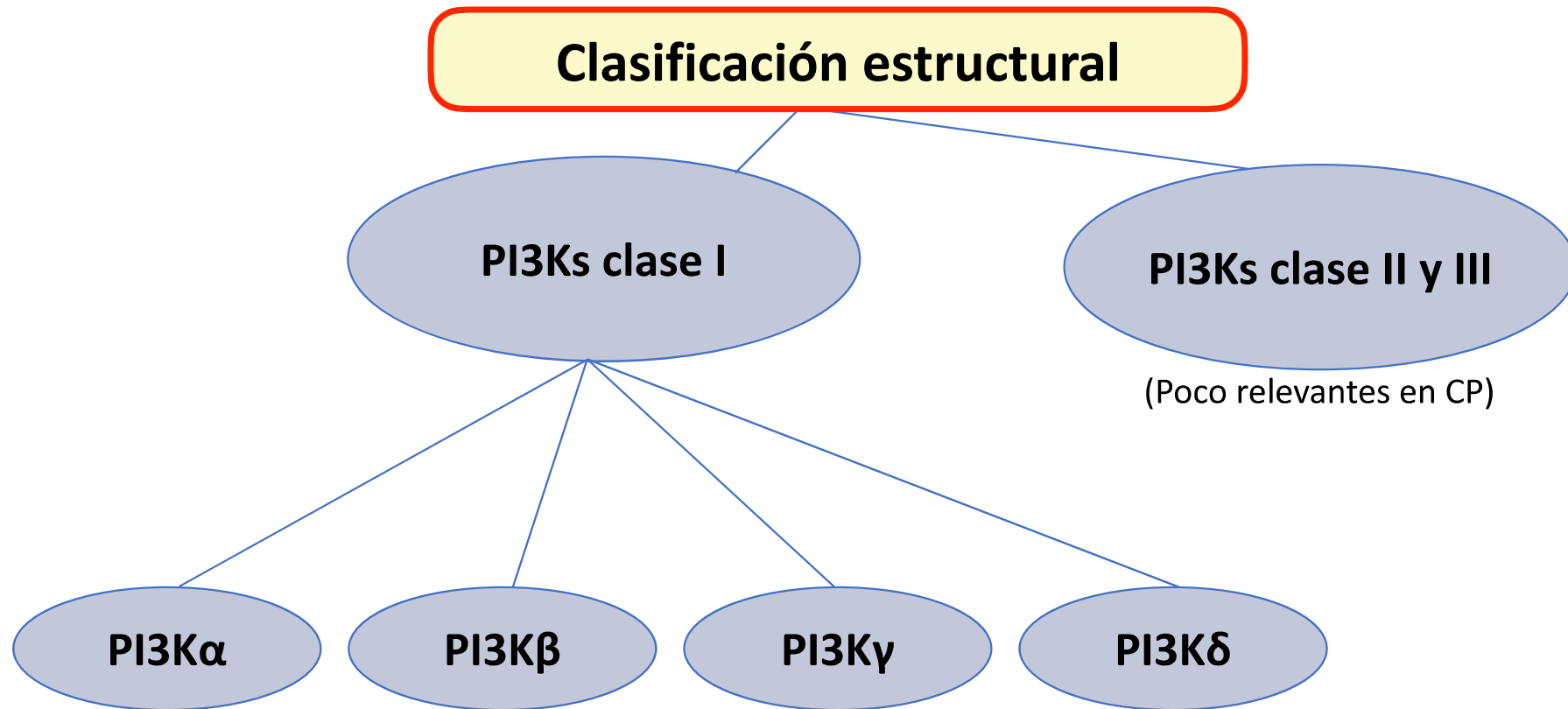
Funciones fisiológicas vs oncogénicas

- Orquesta procesos celulares críticos: crecimiento, proliferación, supervivencia
- Regula metabolismo celular
- Modula respuesta inmune

- *Hallmark* del cáncer
- Correlación con mal pronóstico
- Asociación con agresividad tumoral y resistencia terapéutica



Familia PI3K: Subtipos y Funciones Específicas



PI3K: Clase I

PI3K α (p110 α)

- * Gen codificante: PIK3CA
- * Regulación de crecimiento, supervivencia, angiogénesis
- * Mutaciones y amplificaciones frecuentes en adenocarcinoma
- * Driver crítico de transición epitelio-mesenquimal (EMT)
- * Mutaciones hotspot: Dominio helical (E545K) y kinasa (H1047R)

PI3K β (p110 β)

- * Gen codificante: PIK3CB
- * Progresión del ciclo celular, supervivencia
- * Fundamental en tumores PTEN-deficientes
- * Activación de Akt independiente de PI3K α
- * Target en tumores con pérdida de PTEN

PI3K γ (p110 γ)

- * Gen codificante: PIK3CG
- * Función asociada a función de células inmunes
- * Promueve acumulación de células mieloides inmunosupresoras
- * Potencial terapéutico: Modulación del microambiente tumoral

PI3K δ (p110 δ)

- * Gen codificante: PIK3CD
- * Función de células T
- * Suprime respuestas citotóxicas, promueve expansión de Tregs
- * Estrategia terapéutica: Bloqueo mejora clearance tumoral inmunomediado



PI3K: Clase I

PI3K α (p110 α)

- * Gen codificante: PIK3CA
- * Regulación de crecimiento, supervivencia, angiogénesis
- * Mutaciones y amplificaciones frecuentes en adenocarcinoma
- * Driver crítico de transición epitelio-mesenquimal (EMT)
- * Mutaciones hotspot: Dominio helical (E545K) y kinasa (H1047R)

PI3K β (p110 β)

- * Gen codificante: PIK3CB
- * Progresión del ciclo celular, supervivencia
- * Fundamental en tumores PTEN-deficientes
- * Activación de Akt independiente de PI3K α
- * Target en tumores con pérdida de PTEN

PI3K γ (p110 γ)

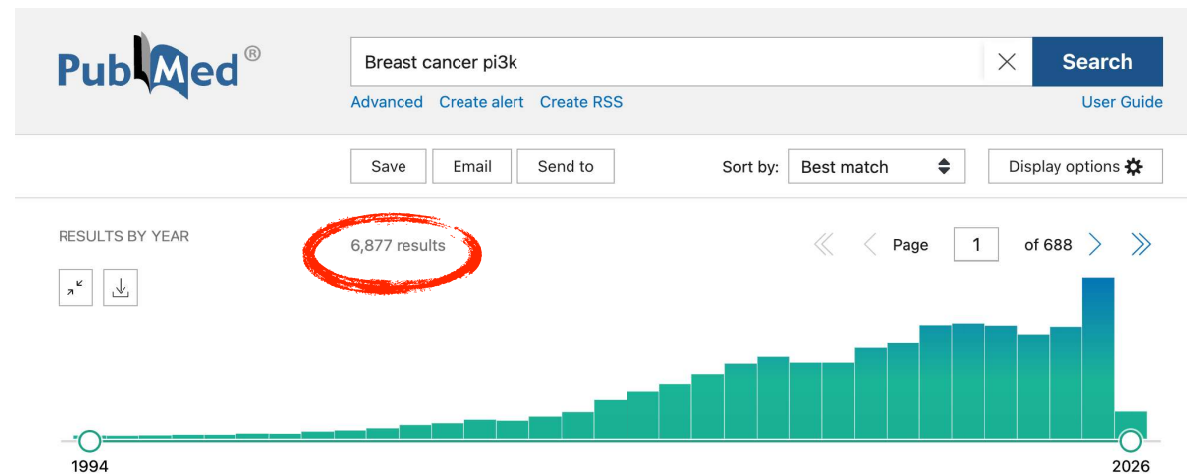
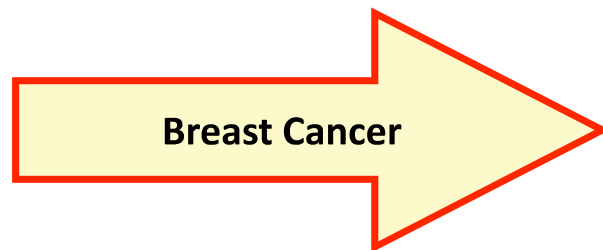
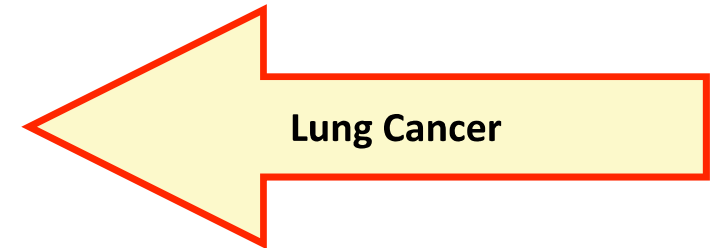
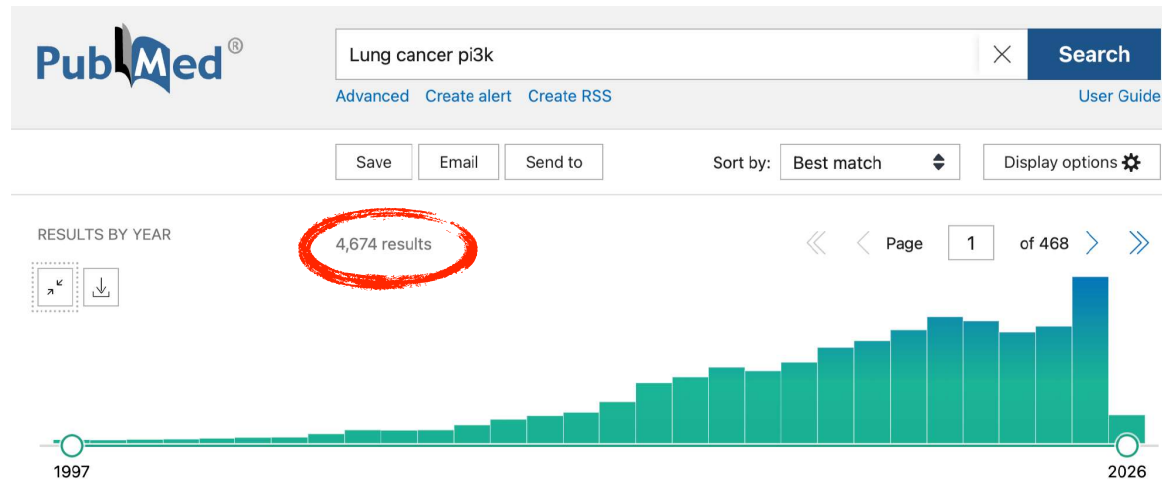
- * Gen codificante: PIK3CG
- * Función asociada a función de células inmunes
- * Promueve acumulación de células mieloides inmunosupresoras
- * Potencial terapéutico: Modulación del microambiente tumoral

PI3K δ (p110 δ)

- * Gen codificante: PIK3CD
- * Función de células T
- * Suprime respuestas citotóxicas, promueve expansión de Tregs
- * Estrategia terapéutica: Bloqueo mejora clearance tumoral inmunomediado



¿Se habla mucho de PI3KCa en CP?



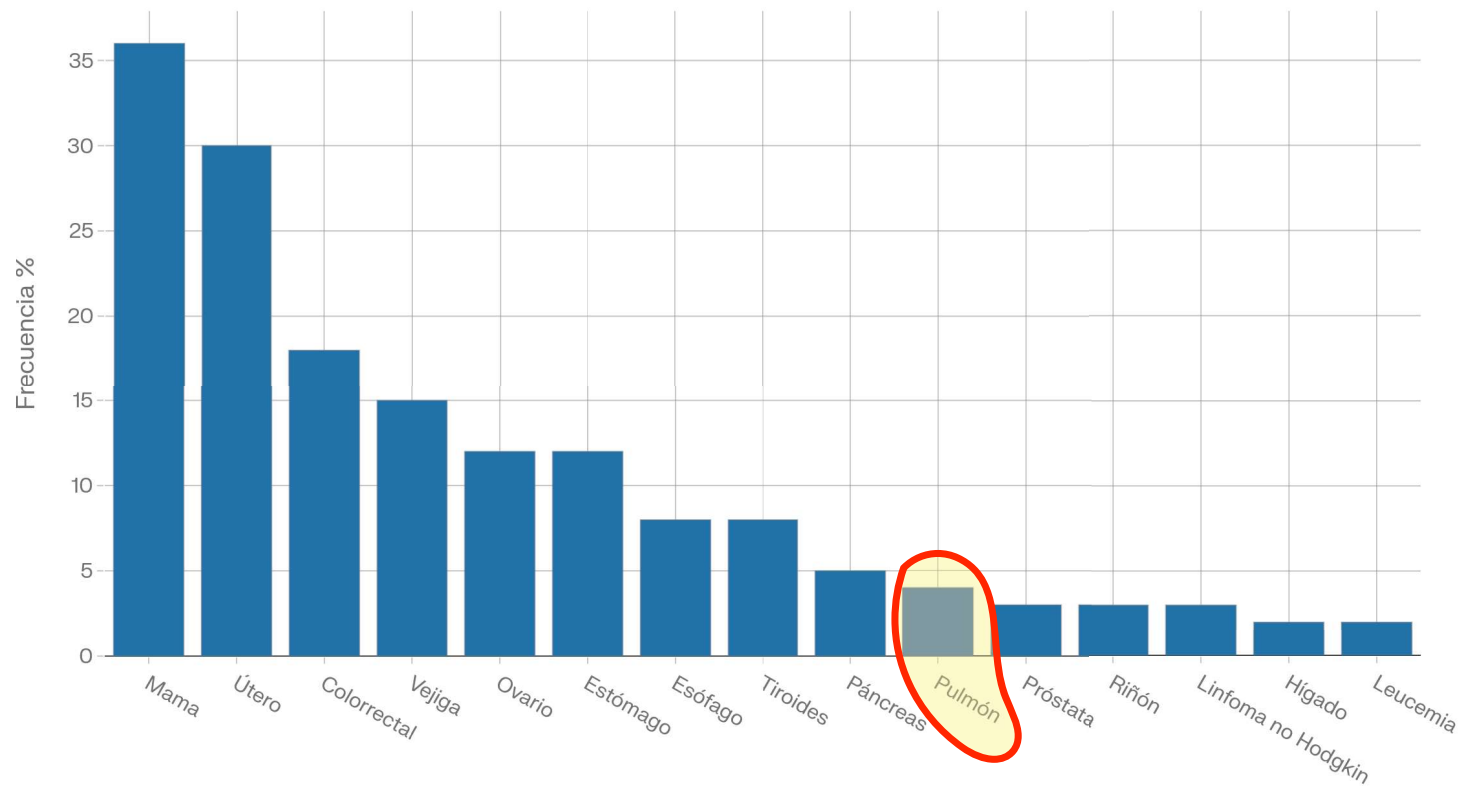
Importancia de la Vía PI3KCa en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



PI3KCA: Frecuencia mutacional

Frecuencia aproximada de mutaciones PI3KCA en los 15 cánceres más frecuentes



Elaborada con generador de IA

Importancia de la Vía PI3KCa en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



PI3K: Clase I

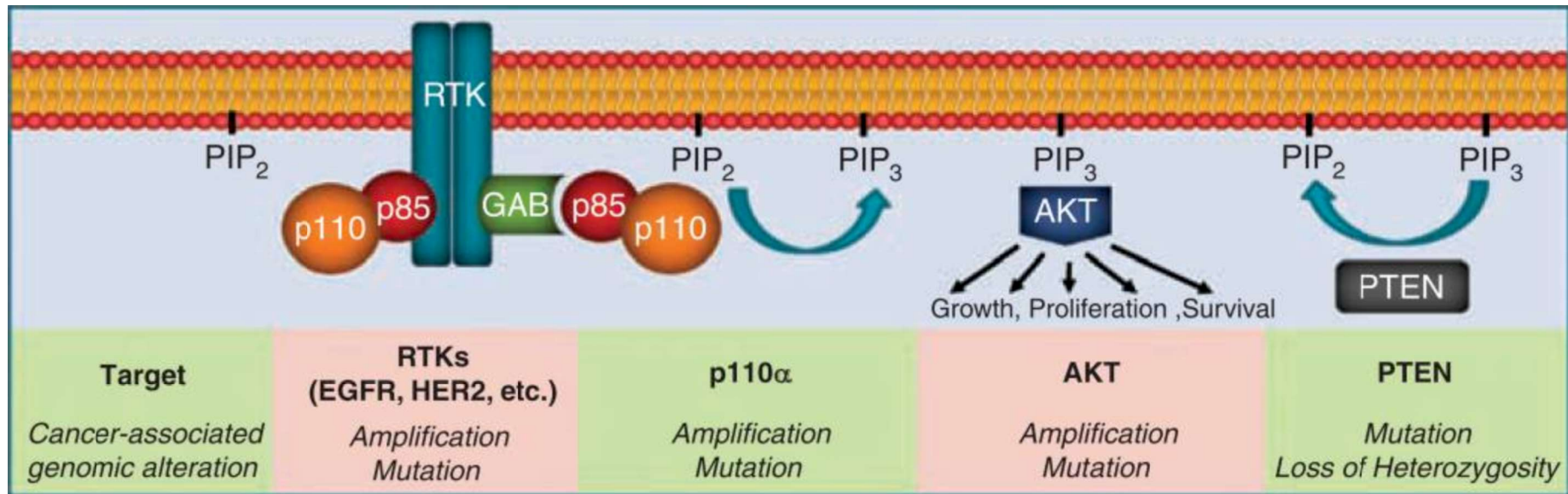
Isoforma	Gen	Función Principal	Alteración en Cáncer Pulmón	Fármacos potenciales
PI3K α	PIK3CA	Crecimiento, EMT	Mutaciones/ amplificación	Alpelisib, Taselisib
PI3K β	PIK3CB	Ciclo celular	Compensación PTEN- loss	GSK2636771, AZD8186
PI3K γ	PIK3CG	Inmunidad innata	Inmunosupresión TME	Eganelisib
PI3K δ	PIK3CD	Inmunidad adaptativa	Expansión Tregs	Idelalisib, Umbralisib

Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

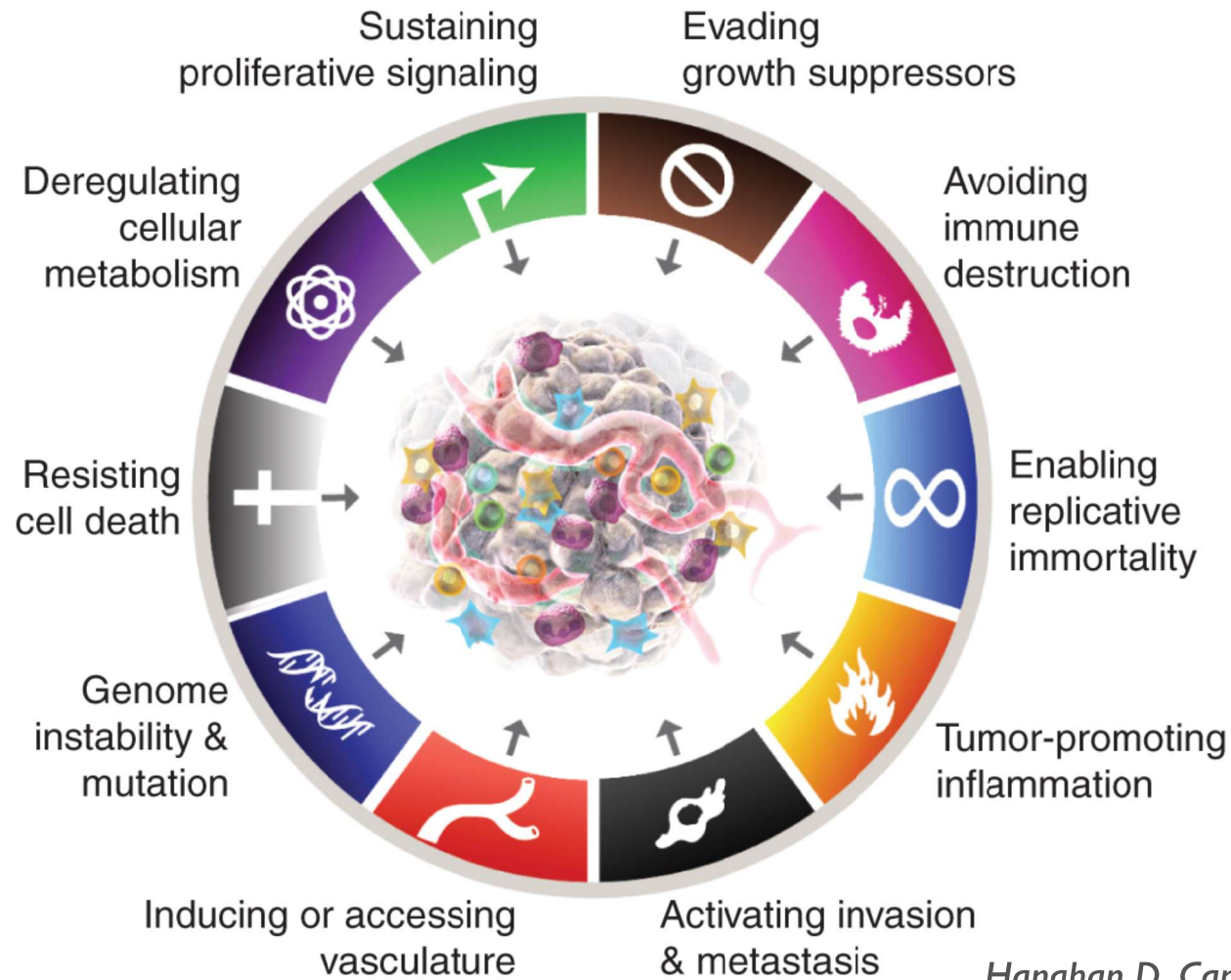


Mecanismos de alteración en cáncer de pulmón



- Mutaciones en genes PI3K (PIK3CA más frecuente)
- Expresión aberrante de PTEN (pérdida de función)
- Sobreexpresión de efectores downstream (AKT, mTOR)
- Activación de kinasas upstream (EGFR, HER2)

Hallmarks of cancer relacionados con la vía PAM



Hanahan D. *Cancer Discov* (2022) 12 (1): 31–46.

Importancia de la Vía PI3KCa en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Hallmarks of cancer relacionados con la vía PAM



Hanahan D. *Cancer Discov* (2022) 12 (1): 31–46.

Importancia de la Vía PI3KCa en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Panorama de Inhibidores de PI3K en Ensayos Clínicos

Importancia de la Vía **PI3K**Ca en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Evolución farmacológica

Primera generación (pan-PI3K):

- No selectivos, múltiples isoformas
- Limitaciones: Toxicidades off-target, perfiles farmacocinéticos y resultados pobres

Segunda generación (isoforma-selectivos):

- Mayor especificidad
- Objetivo: Maximizar eficacia, minimizar efectos adversos

Tercera generación (en desarrollo):

- Diseño racional estructura-función
- Superación de resistencias conocidas



Inhibidores Pan-PI3K

Fármaco	Fase	Target	NCT	Resultados Principales
PX-866	II	Pan-PI3K (↓ PI3Kβ)	NCT01204099	Negativo: No mejora SLP/SG con docetaxel en CPNM avanzado/refractario
Pilaralisib (XL147)	I	Pan-PI3K reversible	NCT04895579	Seguridad aceptable, actividad antitumoral preliminar. Dosis recomendada Fase II: 400mg QD
Pictilisib (GDC-0941)	II	Pan-PI3K	NCT01493843	Negativo: Sin mejora SLP/SG en CPNM escamoso y no escamoso
Gedatolisib (PKI-584)	II (Japón)	Dual PI3K/mTOR	UMIN000020585	Negativo: Sin beneficio clínico en CPCP avanzado con alteraciones vía PI3K

**Eficacia limitada en monoterapia
Mejorar la selectividad isoforma-específica**



Inhibidores Selectivos PI3K α

Fármaco	Fase	Target	NCT	Resultados
Alpelisib (BYL719)	II	PI3K α	NCT02276027	Aprobado en cáncer mama PIK3CA-mutante. Eficacia antitumoral en CPNM con PIK3CA mutado, perfil seguridad favorable
Taselisib (GDC-0032)	II	PI3K α	NCT02785913	Regresión tumoral en modelos PIK3CA-mutantes. Fase II en escamoso pulmonar: no alcanzó endpoint primario
Serabelisib (TAK-117)	I	PI3K α	NCT01449370	Dosificación intermitente con perfil seguridad aceptable. Eficacia limitada en monoterapia, potencial en combinación

**Alpelisib es el más prometedor en población seleccionada (PIK3CA-mutante)
Necesidad de biomarcadores predictivos**



Inhibidores Selectivos PI3K β

Fármaco	Fase	Target	NCT	Resultados
GSK2636771	I/IIa	PI3K β	NCT01458067	Seguridad favorable. Paciente con cáncer pulmón libre de progresión 33 semanas
AZD8186	I	Dual PI3K β/δ	NCT01884285	Tolerabilidad aceptable en tumores sólidos PTEN-deficientes (incluye escamoso pulmonar)

Tumores con pérdida de PTEN



Inhibidores Selectivos PI3K δ y PI3K γ

Fármaco	Fase	Target	NCT	Resultados
Idelalisib (CAL-101)	Ib/II	PI3K δ	NCT03257722	Discontinuado por reclutamiento insuficiente (post-bloqueo PD-1 en CPNM)
TQ-B3525	II	Dual PI3K α/δ	NCT05284994	En curso
Umbralisib	-	PI3K δ + CK1 ϵ	-	Bien tolerado en leucemias. Sin datos en ca de pulmón

PI3K δ más investigado en combinaciones con ICI

Fármaco	Fase	Target	NCT	Resultados
Eganelisib	Preclínica	PI3K γ	—	Evidencia preclínica prometedora
MTX-531	Preclínica	PI3K γ	—	Innovador (Sin hiperglucemia)

Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Otros ensayos clínicos con inhibidores de la vía PAM

Droga	Tipo de Inhibidor	Ensayo (Fase)	Escenario Clínico
Copanlisib (Aliqopa; BAY 80–6946)	Pan-clase I PI3K	NCT02465060 (II)	Tumores sólidos refractarios avanzados, linfomas o mieloma múltiple.
Copanlisib	Pan-clase I PI3K	NCT04317105 (I/II)	Cánceres sólidos avanzados con alteraciones en <i>PIK3CA</i> y <i>PTEN</i> .
LOXO-783 (LOX-22783)	Alostérico PI3K α H1047R	NCT05307705 (I)	Tumores sólidos.
Taselisib (GDC-0032; RG7606)	PI3K $\alpha/\delta/\gamma$	NCT02785913 (II)	Cáncer de pulmón escamoso Estadio IV con biomarcador positivo.
Buparlisib (BKM-120)	Pan-clase I PI3K	NCT01820325 (II)	NSCLC escamoso no tratado previamente.
Samotolisib (LY3023414)	Isoformas clase I PI3K, mTOR y DNA-PK	NCT01655225 (I)	Cáncer avanzado.
Gedatolisib + quimioterapia (PKI-587)	PI3K α , PI3K γ y mTOR	NCT02069158 (I)	Tumor sólido avanzado.
Everolimus (RAD001)	mTOR	NCT00401778 (I)	NSCLC Operable.
MK2206	AKT alostérico	NCT01306045 (II)	NSCLC avanzado, SCLC y neoplasias tímicas.
Ipatasertib + quimioterapia	Pan-Akt	NCT04467801 (II)	Pacientes con NSCLC metastásico que fallaron a inmunoterapia de 1 ^a línea.

Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

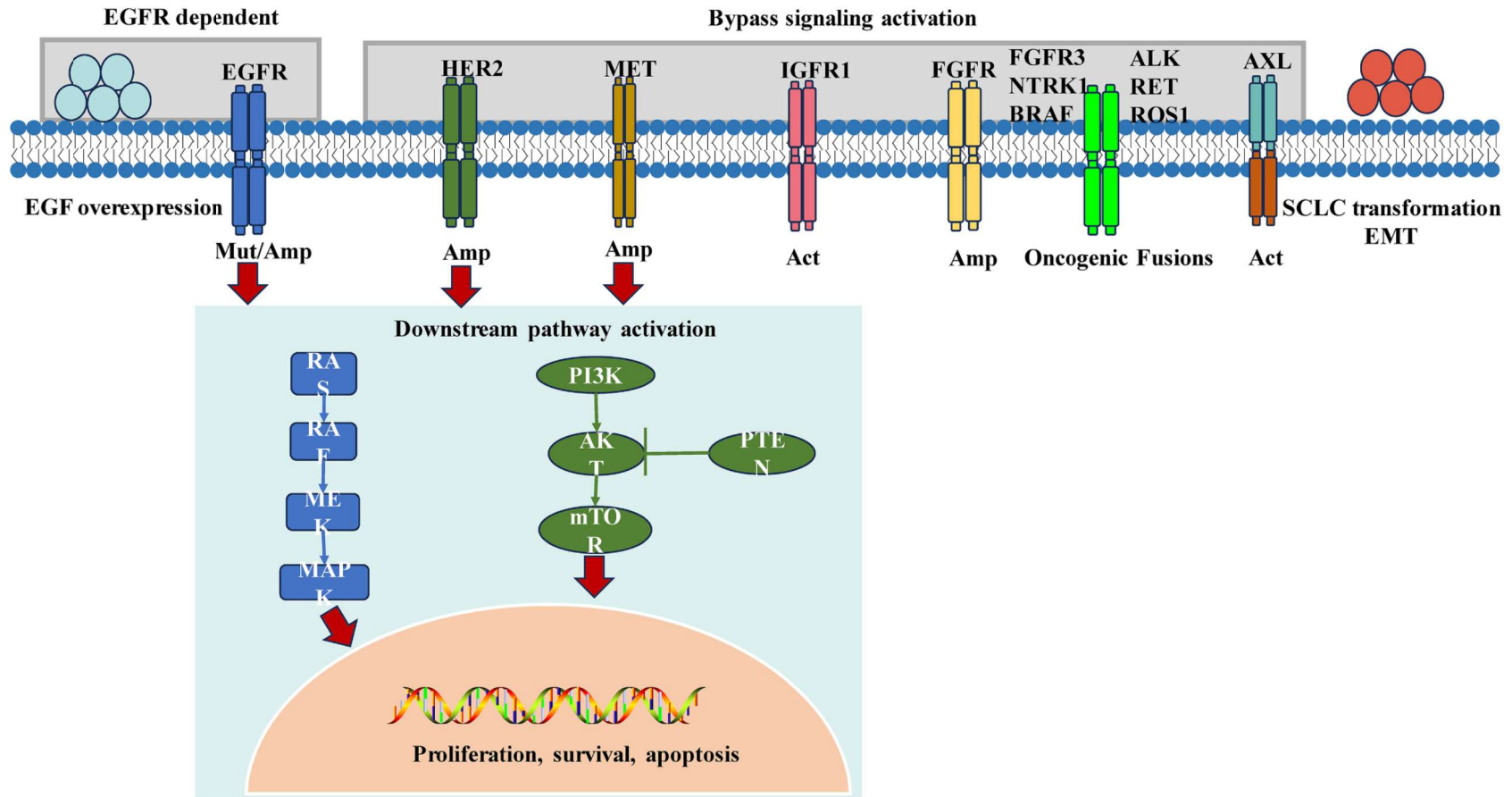
III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



PI3K como resistencia secundaria



Mecanismos de resistencia adquirida



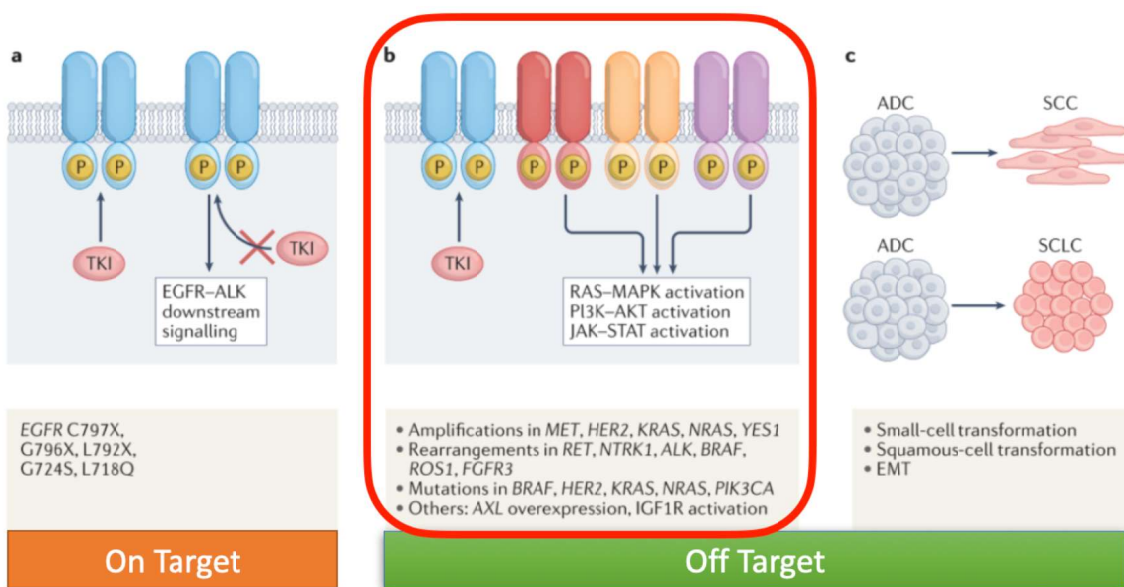
Liu X et al. *Pharmacological Research* 202 (2024) 107123

Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

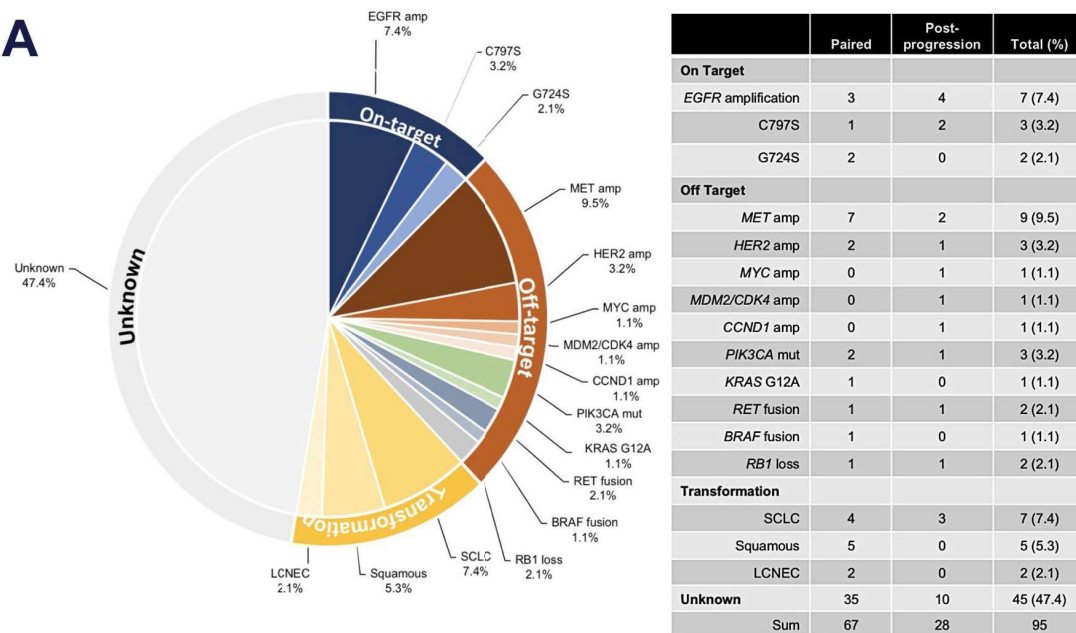
III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



La vía PAM como mecanismo de resistencia en enfermedad EGFR



A



	Paired	Post-progression	Total (%)
On Target			
EGFR amplification	3	4	7 (7.4)
C797S	1	2	3 (3.2)
G724S	2	0	2 (2.1)
Off Target			
MET amp	7	2	9 (9.5)
HER2 amp	2	1	3 (3.2)
MYC amp	0	1	1 (1.1)
MDM2/CDK4 amp	0	1	1 (1.1)
CCND1 amp	0	1	1 (1.1)
PIK3CA mut	2	1	3 (3.2)
KRAS G12A	1	0	1 (1.1)
RET fusion	1	1	2 (2.1)
BRAF fusion	1	0	1 (1.1)
RB1 loss	1	1	2 (2.1)
Transformation			
SCLC	4	3	7 (7.4)
Squamous	5	0	5 (5.3)
LCNEC	2	0	2 (2.1)
Unknown	35	10	45 (47.4)
Sum	67	28	95

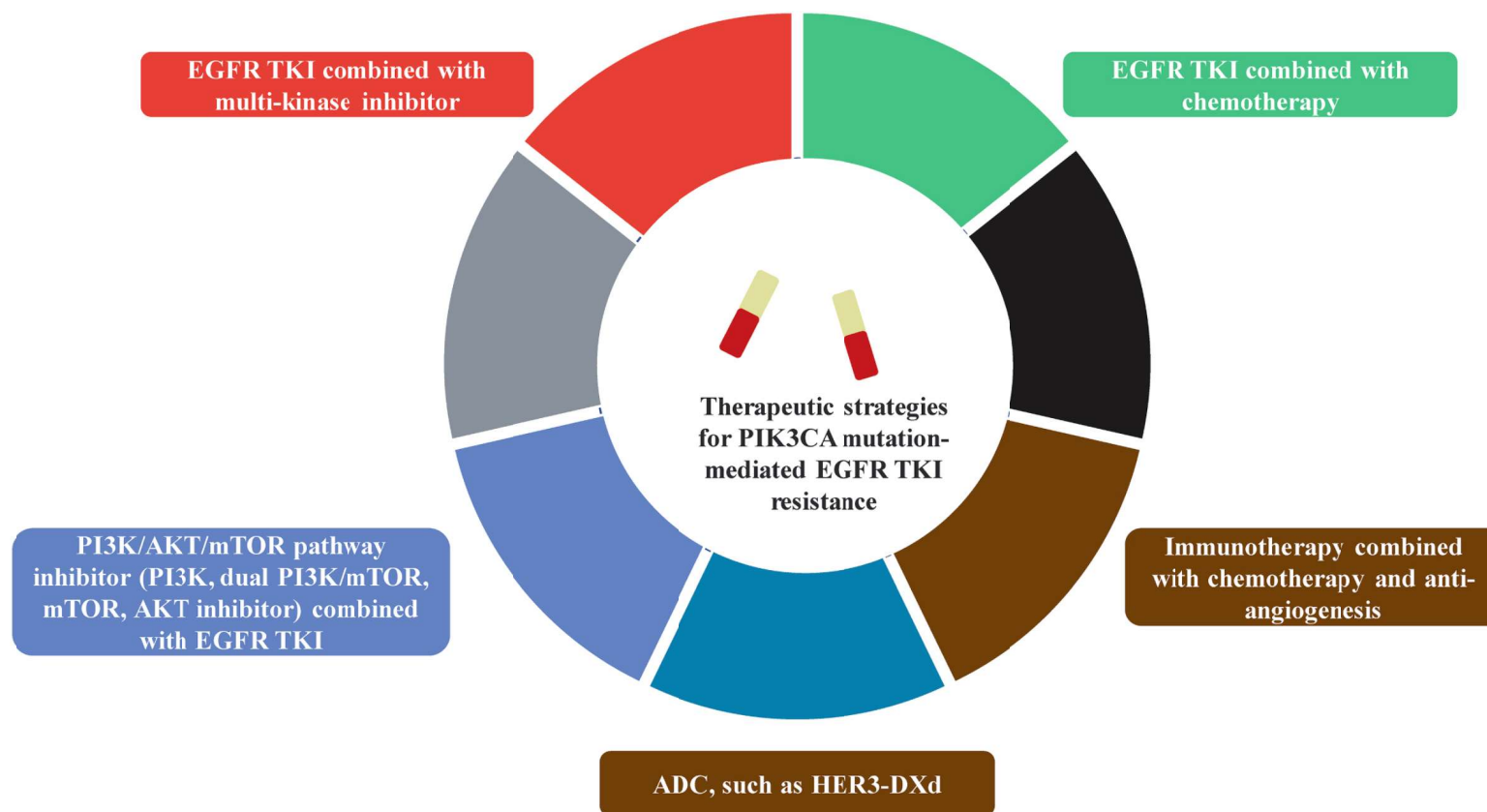
¿Vía PAM <5%?

Importancia de la Vía PI3KCa en cáncer de pulmón

Cooper et al, Nat Rev Clin Oncol 2022; Choudhury et al, J Thor Onc 2022

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

Estrategias para vencer la resistencia a EGFR-ITKs mediadas por PI3K



Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

Liu X et al. *Pharmacological Research* 202 (2024) 107123

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Ensayos clínicos en resistencia a EGFR-ITKs mediadas por PI3K

Estrategia	Fármacos	Blanco (Target)	Escenario / Alteraciones Génicas
EGFR TKI + Quimioterapia	EGFR TKI + Quimio	EGFR	NSCLC avanzado mutado en EGFR (Co-mutaciones: <i>TP53</i> exón 8, <i>PIK3CA</i> , o <i>MLH1</i>).
EGFR TKI + Quimioterapia	Gefitinib + Quimio	EGFR	Carcinoma adenoescamoso de pulmón (<i>EGFR</i> L858R, <i>PIK3CA</i> H1047R/E545K).
Inhibidor Multi-quinasa	Anlotinib	VEGFR, FGFR, PDGFR	Resistencia a quimio y EGFR-TKI en carcinoma adenoescamoso (<i>PIK3CA</i> H1047R/E545K).
EGFR TKI + Multi-quinasa	Osimertinib + Apatinib	EGFR; VEGFR-2	NSCLC mutado en EGFR resistente a Osimertinib (<i>EGFR</i> L858R, T790M, <i>PIK3CA</i>).
EGFR TKI + Multi-quinasa	Icotinib + Anlotinib	EGFR; VEGFR, FGFR	Adenocarcinoma de pulmón (<i>EGFR</i> L858R, <i>PIK3CA</i>).
EGFR TKI + Multi-quinasa	Osimertinib + Bevacizumab	EGFR; VEGF	Adenocarcinoma de pulmón (<i>EGFR</i> L858R, <i>PIK3CA</i>).
Inhibidor PI3K + EGFR TKI	LY294002 + Erlotinib	PI3K; EGFR	Líneas celulares NSCLC.
Inhibidor PI3K + EGFR TKI	BKM120 + Erlotinib	PI3K; EGFR	NSCLC avanzado previamente sensible a Erlotinib (NCT01487265).
Inhibidor PI3K + EGFR TKI	Pilaralisib + Erlotinib	PI3K; EGFR	Adultos con tumores sólidos (NCT00692640).
Inhibidor PI3K/mTOR + EGFR TKI	XL765 + Erlotinib	PI3K/mTOR; EGFR	Tumores sólidos avanzados (<i>EGFR</i> , amplificación <i>PIK3CA</i>).
Inhibidor mTOR + EGFR TKI	Everolimus + EGFR TKI	mTOR; EGFR	Cáncer de pulmón avanzado (<i>EGFR</i> , <i>PIK3CA</i>).
Inhibidor Akt + EGFR TKI	MK-2206 + Erlotinib	Akt; EGFR	NSCLC avanzado que progresó tras respuesta previa a Erlotinib.
Inmuno + Antiangiogénesis + Quimio	Sintilimab + IBI305 + Quimio	PD-1; VEGF	NSCLC mutado en EGFR que progresó tras terapia EGFR TKI.
ADC (Conjugado Anticuerpo-Fármaco)	HER3-DXd	HER3	NSCLC mutado en EGFR que progresó tras terapia EGFR TKI (<i>EGFR</i> , <i>PIK3CA</i>).
ADC	HER3-DXd	HER3	NSCLC metastásico o localmente avanzado mutado en EGFR (NCT04619004).
ADC + EGFR TKI	HER3-DXd + Osimertinib	HER3; EGFR	NSCLC metastásico o localmente avanzado mutado en EGFR (NCT04676477).

Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

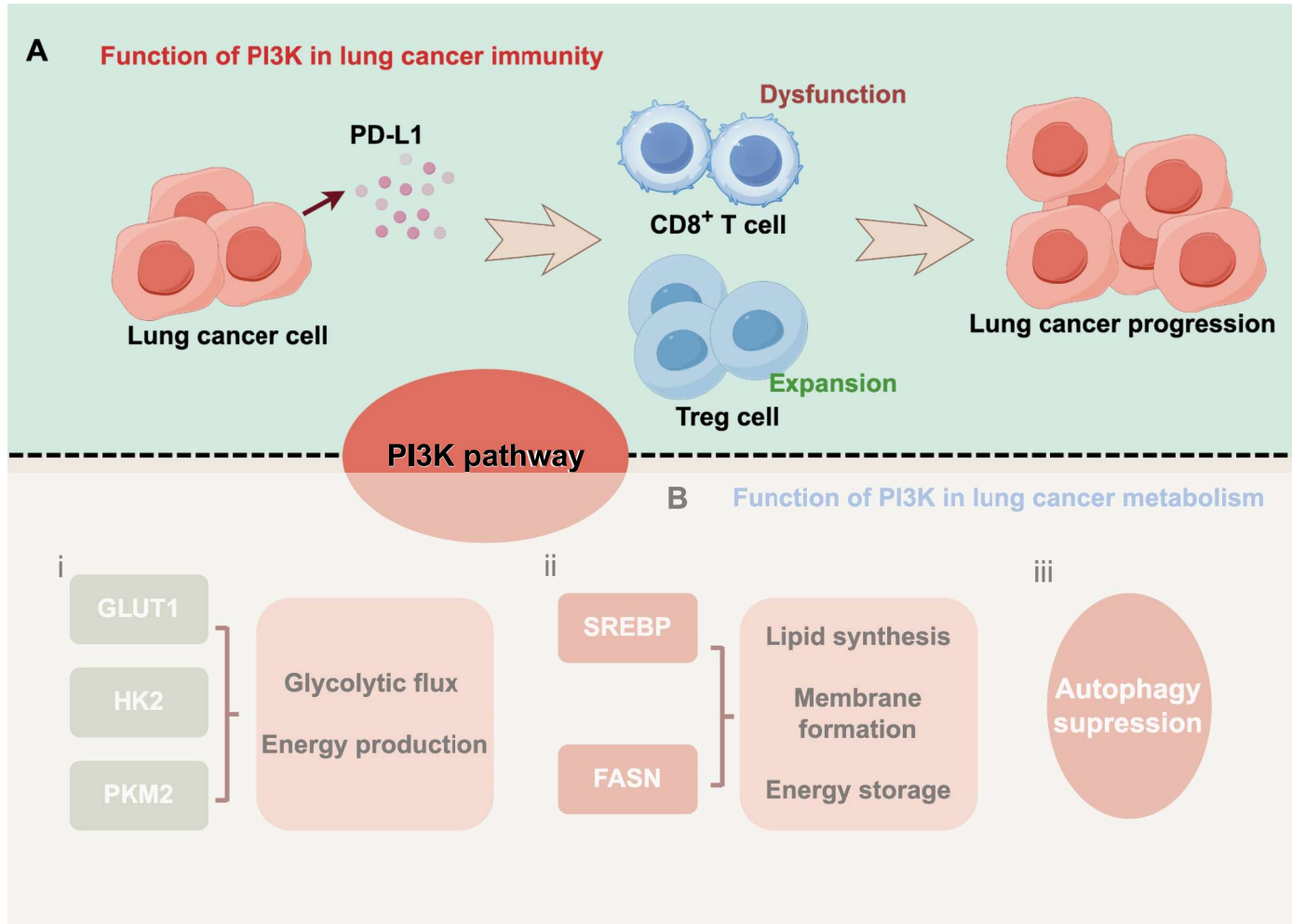
III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Otras estrategias anti PI3K



PI3K e inmunidad en CP



Zhang et al. *Journal of Translational Medicine* (2025) 23:184

Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Mecanismos de inmunosupresión mediados por PI3K

1. Upregulation de checkpoints inmunes

- **PD-L1:** Activación de PI3K/AKT/mTOR induce expresión de PD-L1
- **Consecuencia:** Supresión de actividad de células T CD8+
- **Efecto clínico:** Resistencia a inmunoterapia

2. Expansión de poblaciones inmunosupresoras

- **Tregs:** Expansión mediada por PI3K atenúa inmunidad antitumoral
- **MDSCs (Myeloid-Derived Suppressor Cells):** PI3K (especialmente PI3K γ) facilita infiltración y función
- **TAMs:** Aumento de macrófagos asociados a tumor con fenotipo M2

3. Disfunción de células T efectoras

- Inhibición de proliferación y actividad citotóxica
- Agotamiento de células T CD8+



Racional para terapia combinada PI3K + ICI

Ventajas potenciales:

1. **Remodelación del TME:** Reducción de MDSCs/TAMs → ambiente más inmunocompetente
2. **Potenciación de células T:** Mejora infiltración y función de linfocitos citotóxicos
3. **Disminución de supresión Treg:** Especialmente con inhibidores PI3K δ

Desafíos:

- **Toxicidad aumentada:** Incremento de AEs inmuno-relacionados
- **Optimización de dosis/secuencia**
- **Resistencia:** Mecanismos adaptativos aún desconocidos

Evidencia actual:

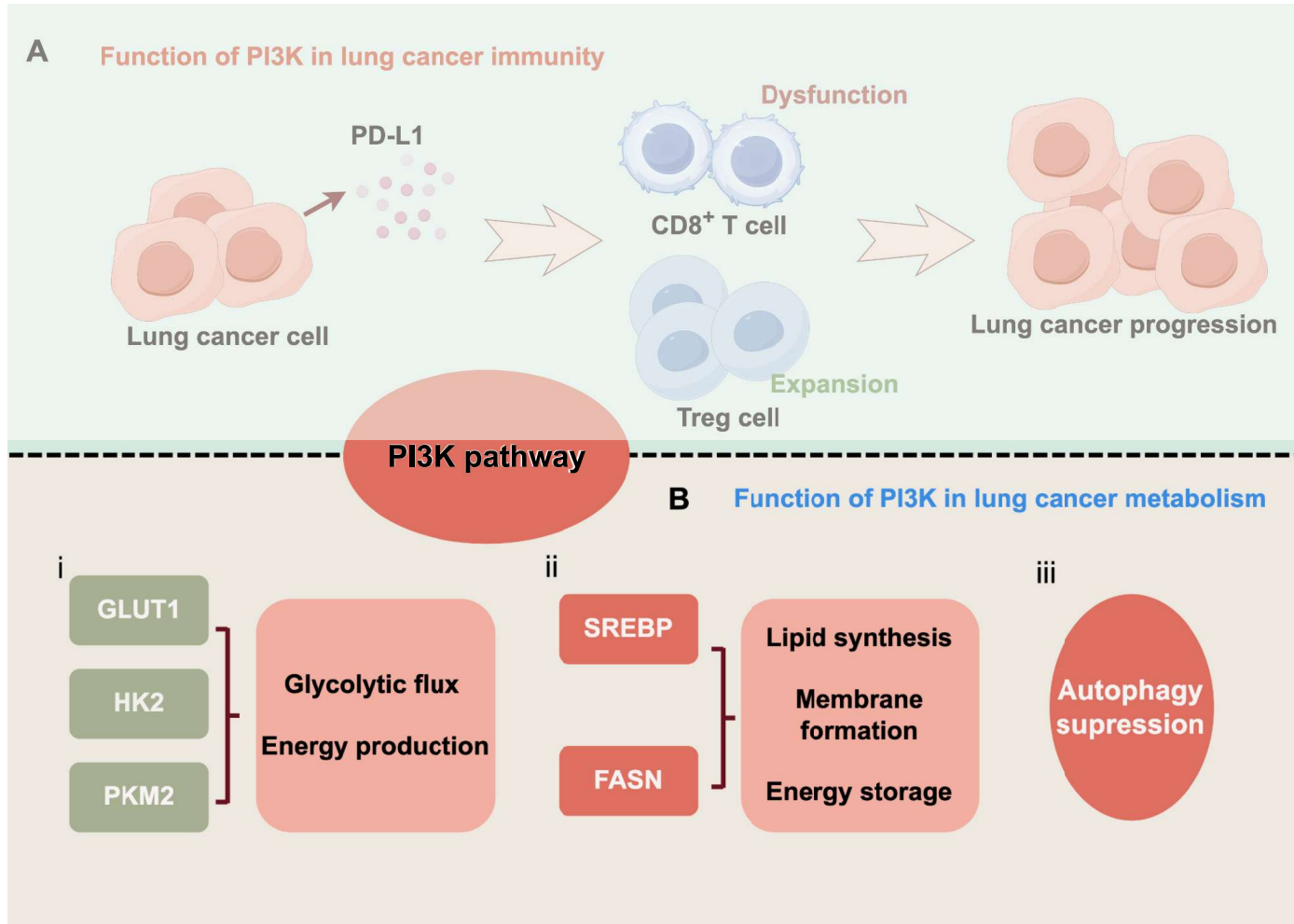
- **Modelos murinos**: Inhibición de PI3K γ + anti-PD-1 muestra sinergia significativa
- Ensayos clínicos: Fase I/II en curso (sin resultados aún)

Potenciales escenarios de futuro:

- **Biomarcadores (perfiles inmunes basados en TME)**
- **Fármacos específicos de isoformas** (¿PI3K γ/δ mejor que α/β ?)



PI3K y metabolismo en CP



Zhang et al. *Journal of Translational Medicine* (2025) 23:184

Importancia de la Vía **PI3KCa** en cáncer de pulmón

III JORNADA TRASLACIONAL
DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:



Rol de PI3K en el metabolismo tumoral

Metabolismo anabólico potenciado

Glucólisis aumentada

- Efecto Warburg
- PI3K → ↑ expresión de GLUT1 (transportador de glucosa)
- ↑ Flujo glucolítico → sustratos para vías biosintéticas
- Enzimas clave reguladas: HK2, PKM2

Síntesis Lipídica

- PI3K/AKT activa SREBPs (sterol regulatory element-binding proteins)
- ↑ FASN (fatty acid synthase)
- Función: Biogénesis de membranas, almacenamiento energético

Síntesis de nucleótidos y aminoácidos

- Vía pentosas fosfato
- Metabolismo de glutamina

PI3K y autofagia

- **Rol protector inicial:** Reciclaje de componentes celulares, mantenimiento energético
- **Inhibición prolongada:** Autofagia insuficiente → muerte celular
- **Oportunidad terapéutica:** Combinación con moduladores de autofagia

Inhibición de PI3K: crisis metabólica

Efecto inhibidores PI3K

Disrupción anabólica

↓ Captación de glucosa, ↓ glucólisis, ↓ síntesis lipídica

Activación catabólica

Shift hacia autofagia para mantener homeostasis energética

Downregulation enzimática

↓ HK2, PKM2, FASN por buparlisib

Potenciales desarrollos en inhibición metabólica

Estrategias de combinación

**PI3K + Activadores de AMPK
(p.e. metformina)**

Buparlisib + metformina induce apoptosis vía Akt/FoxO3a/Puma

**PI3K + Inhibidores de
glutaminólisis**

Bloqueo de fuentes alternativas de carbono y nitrógeno

Inhibición dual PI3K/mTOR

Gedatolisib (PKI-584): Eficacia en modelos preclínicos
Ensayo fase I con cisplatino o docetaxel: Toxicidad manejable
Fase I en ombo con Dacomitinib en EGFR+: Toxicidad manejable

Productos naturales

Natural products	Resources	Mechanism of actions
Napabucasin (NB)	Furanonaphthoquinone	NB induces apoptosis and autophagy in LC cells by directly targeting AKT and mTOR proteins
Ophiopogonin B (OP-B)	Radix Ophiopogon japonicus	OP-B inhibits phosphorylated AKT (p-AKT) at the Ser308 and Thr473 sites and significantly induces autophagy without triggering apoptosis
Fucoidan	Brown seaweed	Fucoid polysaccharides inhibit the phosphorylation of PI3K and its downstream target AKT in a concentration- and time-dependent manner, while also inhibiting mTOR phosphorylation in a concentration-dependent manner
Sophflarine A (SFA)	Sophora flavescens	It inhibits NSCLC cell proliferation by inducing pyroptosis, and impairs migration, invasion, colony formation, and angiogenesis through PAM-mediated autophagy
Euphorbia hirta (Eh)	Euphorbiaceae	The application of Eh AgNPs significantly reduced the phosphorylation levels of p-PI3K, p-AKT, p-mTOR, and p70S6K
Emodin	Rheum palmatum and Polygonam multiflorum	Emodin downregulated PI3K/AKT pathway and thereby induced apoptosis



Conclusiones

1. Las mutaciones en PIK3CA son infrecuentes en adenocarcinoma de pulmón, pero la vía PAM está implicada en múltiples *hallmarks* del cáncer: proliferación, supervivencia, metabolismo, angiogénesis, invasión e inmunosupresión
2. La inhibición selectiva de isoformas específicas (PI3K α en tumores mutados, PI3K δ/γ para modulación inmune) representa una estrategia más racional que la inhibición pan-PI3K, con mejor perfil de eficacia/toxicidad
3. La activación de la vía PAM es un mecanismo de resistencia secundaria a EGFR-TKIs (3-5% de casos), con potencial terapéutico mediante combinaciones de inhibidores de PI3K/AKT/mTOR con EGFR-TKIs o inmunoterapia
4. Los inhibidores PI3K/mTOR y las estrategias de modulación metabólica abren nuevas oportunidades terapéuticas en desarrollo preclínico y clínico



Bibliografía

- Zhang B, Leung PC, Cho WC, Wong CK, Wang D. Targeting PI3K signaling in lung cancer: advances, challenges and therapeutic opportunities. *J Transl Med.* 2025;23:184.
- Qiang M, Chen Z, Liu H, Dong J, Gong K, Zhang X, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in lung cancer: mechanisms and therapeutic targeting. *Front Pharmacol.* 2025;16:1516583.
- Tan AC. Targeting the PI3K–Akt–mTOR pathway in non-small cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer.* 2020;11(3):511-518.
- Liu X, Mei W, Zhang P, Zeng C. PIK3CA mutation as an acquired resistance driver to EGFR-TKIs in non-small cell lung cancer: clinical challenges and opportunities. *Pharmacol Res.* 2024;202:107123.
- Cheng L, Wang D, Zhang X, Han B, Zhong H, Nie W. Inavolisib for PIK3CA-mutant non-small cell lung cancer: a case report. *Lung Cancer.* 2026;212:108890.
- Wu X, Xu Y, Liang Q, Yang X, Huang J, Wang J, et al. Recent advances in dual PI3K–mTOR inhibitors for tumour treatment. *Front Pharmacol.* 2022;13:875372.
- Michael M, Christou M, Kanakas I, Neophytou CM. Enhancing chemotherapeutic efficacy in lung cancer cells through synergistic targeting of the PI3K/AKT pathway with small molecule inhibitors. *Int J Mol Sci.* 2025;26:8378.
- Chen Q, Zheng X, Cheng W, Li J. Landscape of targeted therapies for lung squamous cell carcinoma. *Front Oncol.* 2024;14:1467898.
- Pilotto S, Belluomini L, Monaca F et al. PI3K–mTORC2–RICTOR axis in early squamous non-small cell lung cancer: genomics, molecular expression and clinical relevance. *Ther Adv Med Oncol* 2025, Vol. 17: 1–14.
- Yuan TL, Cantley LC. PI3K pathway alterations in cancer: variations on a theme. *Oncogene.* 2008 Sep 18;27(41):5497-510.
- Hanahan D. Hallmarks of Cancer: New Dimensions. *Cancer Discov.* 2022 Jan;12(1):31-46.



¡GRACIAS!



Savage Chickens

by Doug Savage



www.savagechickens.com

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:

III JORNADA TRASLACIONAL DE ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN:
A TRAVÉS DE LAS VIAS DE SEÑALIZACIÓN
SEVILLA: 12 Y 13 DE FEBRERO DE 2026

