

PI3K

INTRODUCTION

La phosphorylation des phospholipides membranaires permet de générer du phosphoinositide-3, 4, 5-triphosphate (**PIP3**) à partir du phosphoinositide-4,5-biphosphate (**PIP2**) et fait intervenir une kinase particulière qui est la phosphatidylinositol-kinase de type 3 (**PI3K**). Les premières étapes de la découverte de cette voie de synthèse ont [décrites en détails dans l'article indiqué](#).

En 1992 la [Kinase PI3K est répertoriée comme un nouvel effecteur](#) impliqué dans le processus d'augmentation des lipides phosphorylés en 3' comme une réponse à divers agonistes. La modification de ces lipides semble fonctionner selon une voie de transduction du signal où des lipides membranaires deviennent alors des cibles cellulaires pour que d'autres protéines viennent se lier pour réguler diverses fonctions cellulaires.

Les Kinases PIK3

Une revue sur les kinases du phosphatidylinositol, fait [le point sur les différents types de Kinases](#). Dans de nombreux types cellulaires il y a présence de la Kinase nommée PI3K. Cette Kinase PI3K est en fait un complexe de 2 protéines formant un Hétérodimère (voir illustration plus bas dans cette fiche). On va alors distinguer dans ce complexe les 2 types de sous-unités, **une entité régulatrice** et **une entité catalytique**.

***** Entité régulatrice

On va ainsi progressivement comptabiliser d'une part 3 isoformes de l'entité régulatrice qui furent identifiées tout d'abord comme une protéine dite p85 avec des séquences apparentées plus courtes. On va successivement découvrir les formes : p85a, p55a et p50a, codée par un seul gène et par ailleurs 2 autres isoformes : p85b, p55g, codées par des gènes distincts. (La forme p55g n'est pas exprimée dans le muscle).

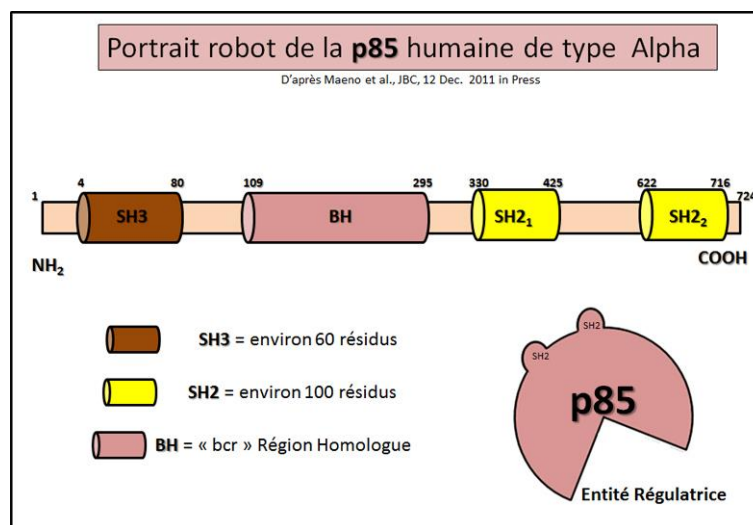
Tableau récapitulatif des séquences des Kinases dites « PI3K =(PIK3) » Entité Régulatrice (p85)			
Protéine	Taille	Gène	Site d'Expression
PIK3R1	83,6 kDa	5q13.1	Membrane
PIK3R2	81,5 kDa	19q13.2-q13	Membrane
PIK3R6	83,2 kDa	17p13.1	Membrane

Aujourd'hui la nomenclature chez l'homme est légèrement différente et on va parler de la forme Alpha, de la forme Bêta, et plus récemment de la forme Gamma. Toutes les informations sur leurs séquences sont réunies dans le tableau présenté ci-dessous avec plus particulier les protéines p85 dites : 1) la « Phosphatidylinositol 3-kinase 85 kDa regulatory

subunit alpha » dont il existe plusieurs isoformes avec l'isoforme 2 et l'isoforme 4 qui sont présentes dans le muscle squelettique, et 2) la « Phosphatidylinositol 3-kinase 85 kDa regulatory subunit beta » dont une séquence apparentée dite [p87 existe le muscle cardiaque](#), (également répertoriée comme la « Phosphoinositide 3-kinase gamma adapter protein of 87 kDa ») . On indique toujours sur cette entité régulatrice la première terminologie à savoir que cela correspond à une protéine d'environ 85 kDa soit **p85**. On peut trouver des informations de séquences réunies dans la tableau récapitulatif suivant avec les liens suivant pour plus de détails sur le site SwissProt avec les informations respectives pour **PIK3R1**, [P27986](#) , **PIK3R2** [Q05BV6](#) et **PIK3R6** [Q5UE93](#).

On peut alors établir un portrait-robot avec les informations de séquences et les divers motifs que l'on rencontre dans cette structure. L'illustration ci-dessous concerne la forme alpha. On va identifier en particulier au sein de la structure du p85 la présence de divers motifs comme : 2 motif dit SH2 (voir [détails et illustration sur le lien indiqué](#)), avec la numérotation 1 et 2 respectivement.

En résumé un domaine SH2 joue un rôle vital dans la communication cellulaire. Sa longueur est d'environ une centaine de résidus avec plus particulièrement la présence de 2 chaînes Alpha et de 7 régions formées par des structures dites boucles Bêta. On constate que cette structure possède une forte affinité pour des résidus Tyrosine phosphorylés. Mais il existe au sein de cette protéine d'autres motifs comme



- 1 motif dit SH3 c'est un petit domaine d'environ une soixantaine de résidus susceptible de se lier à des peptides riches en proline situés à la surface de protéines cibles et dont on trouvera des [informations détaillées sur le site indiqué](#).
- Une région qui a des similitudes avec la séquence dite « breakpoint cluster region » = (**bcr**), mais que l'on baptisa également « BH » pour BCR Homology domain. On trouvera cependant une autre terminologie en étiquetant cette région de GAP et elle se trouve entourée de 2 zones relativement riches en résidus Prolines.

De fait on verra que l'entité p85 agit comme un adaptateur et se lie à l'entité catalytique (site ABS) avec l'un de ses domaines SH2 pour finalement l'accrocher à la membrane.

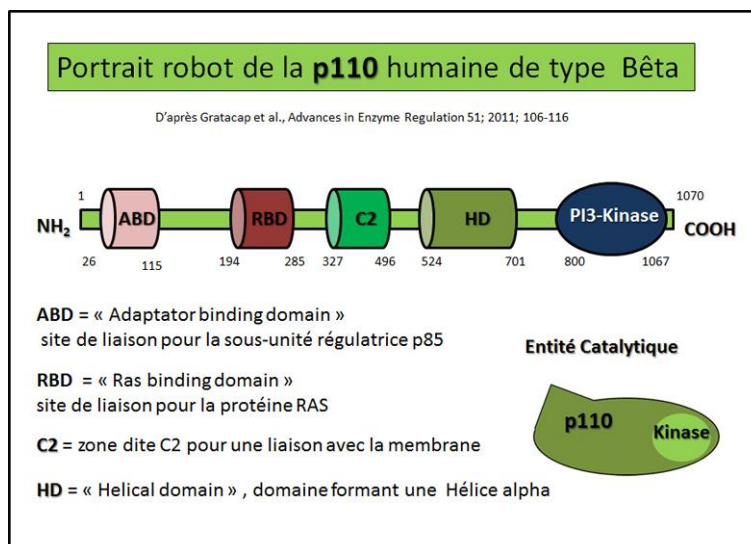
Quelques informations supplémentaires sur cette forme alpha sont disponibles sur le site indiqué ([atlas PIK3R1](#))

****entité catalytique

Ainsi on va également identifier comme entité catalytique un ensemble de 3 isoformes d'une protéine d'abord baptisée seulement comme la p110. Il s'agit des isoformes : p110a, p110b, p110δ. (La forme p110ε n'est pas exprimée dans le muscle).

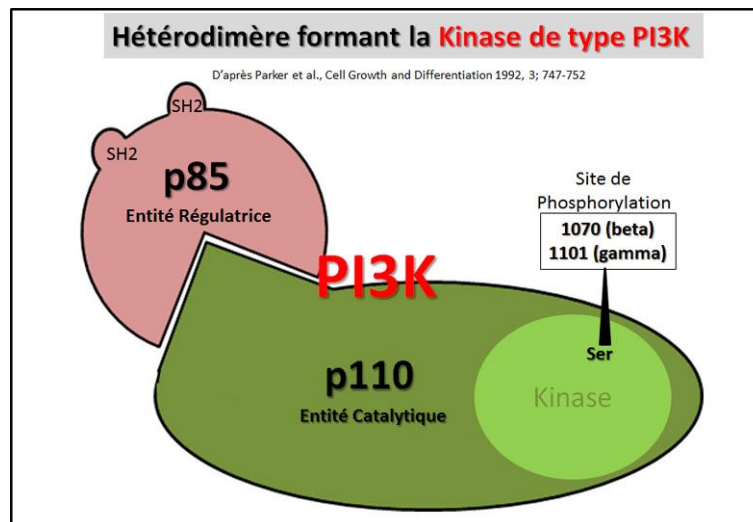
Tableau récapitulatif des séquences des Kinases dites « PI3K =(PIK3)» Entité Catalytique (p110)			
Protéine	Taille	Gène	Site d'Expression
PIK3CA	124,3 kDa	3q26.3	Membrane
PIK3CB	122,8 kDa	3q23	Membrane

De même que pour l'entité régulatrice, actuellement chez l'homme la codification pour l'entité catalytique est légèrement différente et on va parler de la forme Alpha et de la forme Bêta. On va désigner ces formes de p110 principalement comme la forme dite « Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase 110 kDa catalytic subunit alpha » et la forme dite « Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase 110 kDa catalytic subunit beta ». Mais on va également répertorier des formes apparentées que l'on comptabilise parmi les kinases de la famille PI3/PI4 chez l'homme comme : [PIK3C2B](#) ; [PIK3CD](#) ; [PIK3CG](#) ; [PIK3C2A](#) ; [PIK3C3](#) ; et [PIK3C2G](#) . On indique toujours sur cette entité catalytique la première terminologie à savoir que cela correspond à une protéine d'environ 110 kDa soit **p110**. Le tableau présenté ci-dessous résume l'ensemble des données de séquence en rapport plus spécifiquement avec les formes Alpha et Bêta de l'entité p110, avec les liens SwissProt pour plus de détails respectivement pour **PIK3CA** [P42336](#) ; et **PIK3CB** [P42338](#) .



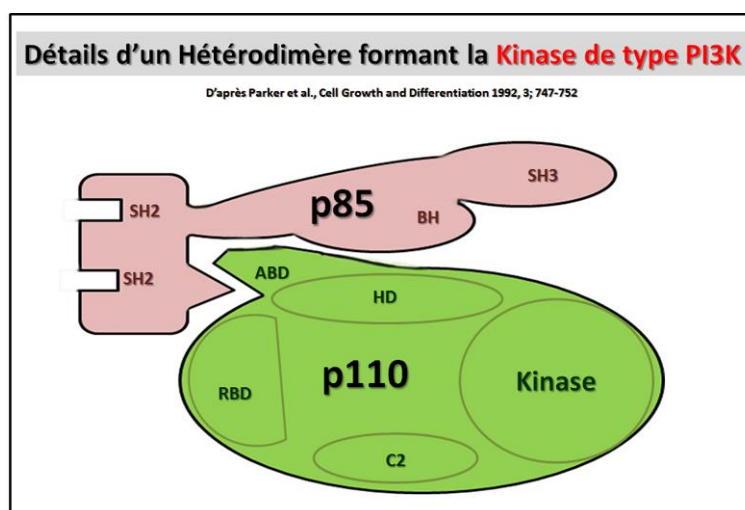
Une illustration de cette partie catalytique de l'hétérodimère constituant la kinase PI3K est présentée ci-dessous en référence de la chaîne bêta de la protéine p110 humaine. Des informations supplémentaires sont disponibles sur le lien indiqué ([Atlas PI3KCB](#) et voir également pour la forme alpha [Atlas PI3KCA](#)). Dans cette structure figurent différents motifs et on distingue a) Une zone (ABS) qui permet l'accrochage avec la partie régulatrice p85 ; b) Un domaine dit RBD (=RAS-Binding Domain) ; c) Une zone de type C2 qui représente une

structure qui facilite le recrutement à la membrane et qui se trouve ainsi capables de lier les phospholipides sous la dépendance du calcium ; d) Un domaine HD qui correspond à une séquence en alpha-Hélice ; e) Une région C-terminale qui est totalement affecté à la fonction kinase de cette protéine.



Ainsi on va constater que la [liaison entre p85 et p110 conduit à un complexe](#), que l'on a largement manipulé en réalisant des chimères au sein de la partie catalytique ([p110 chimère](#)), et par ailleurs on comptabilise [plusieurs sites de phosphorylation](#) au sein de la structure de la protéine p110 selon la forme beta ou gamma de cette entité.

L'interaction de la sous-unité régulatrice p85 avec la sous-unité catalytique p110 se trouve ainsi stabilisée et permet de maintenir inhibé l'activité catalytique de p110 dans des conditions basales. Après stimulation des cellules, les domaines SH2 de la partie p85 interagissent avec des séquences spécifiques contenant une tyrosine phosphorylable de type (YxxM) portée par les protéines IRS, ce qui va induire l'activation de la sous-unité catalytique.

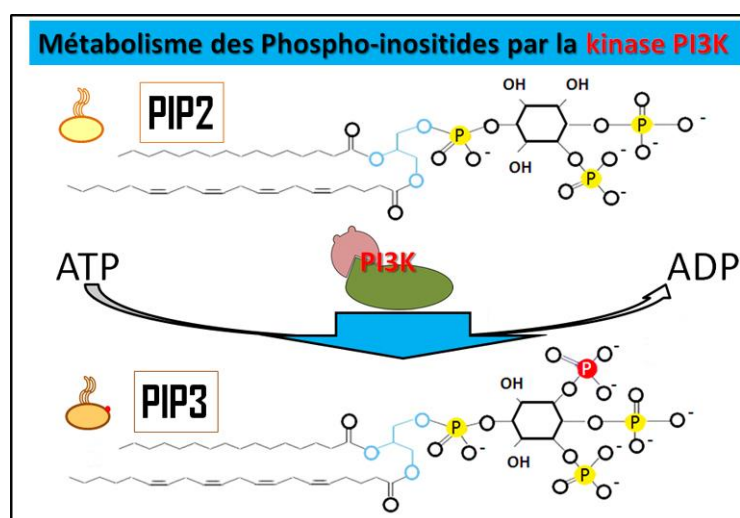


Dans ce complexe hétérodimérique il existe un domaine dit (RBD) qui va participer à la formation d'un complexe hétérotrimérique avec la protéine Ras, impliqué dans l'activation de la kinase PI3K. Ces 2 entités p85 et p110 forment donc un complexe stable dont une autre

schématisation est disponible dans la littérature comme cela est [illustré ci-dessous en référence à l'article indiqué](#) , avec plusieurs possibilités d'association avec différents partenaires.

Rôle de la Kinase PI3K

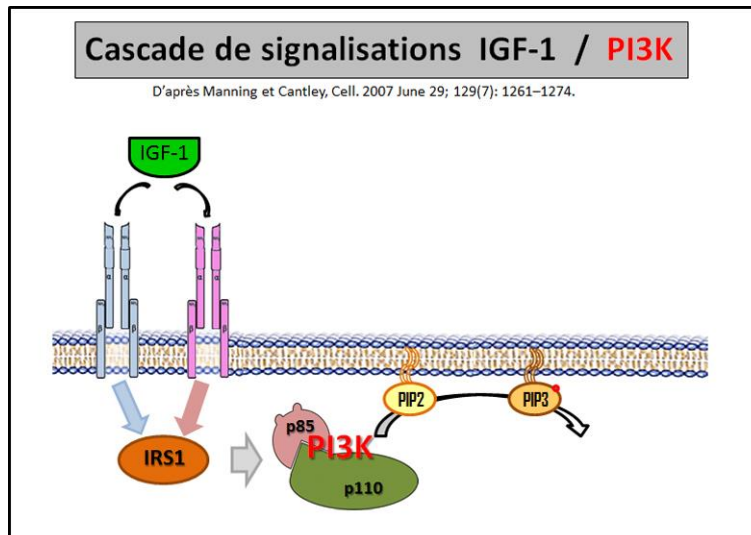
Il existe une forte affinité de cette kinase pour les lipides possédants un cycle inositol et la PI3-Kinase est classifiée comme une protéine kinase classique sur la base de sa séquence primaire et de sa structure tertiaire. Elle forme une sous-famille que l'on divise en 3 types, avec le type 1, le type 2 et le type 3. C'est la kinase PI3K de type 1 qui est activée par l'insuline (et/ou le facteur IGF1) par l'intermédiaire de IRS1/2.



La Kinase PI3 déplace un phosphate de la molécule d'ATP sur le phosphatidylinositol en position 3' du noyau inositol (PIP2). On obtient alors les molécules PI-3,4-bisphosphate ou PI-3,4,5-triphosphate (PIP3) qui deviennent des sites d'ancrages pour des protéines possédant un motif homologue à la Pleckstrin (PH domain). 2 types de protéines sont alors recrutées, ce sont les kinases dites PKB (également connue comme AKT) et PDK1 (voir fiches correspondantes). Ce recrutement à la membrane via le (PIP3) permet l'accrochage à la membrane de ces kinases et elles sont ainsi susceptibles de se rencontrer. Une illustration présentée ci-contre schématise le métabolisme de l'inositide phosphate par la kinase PI3K

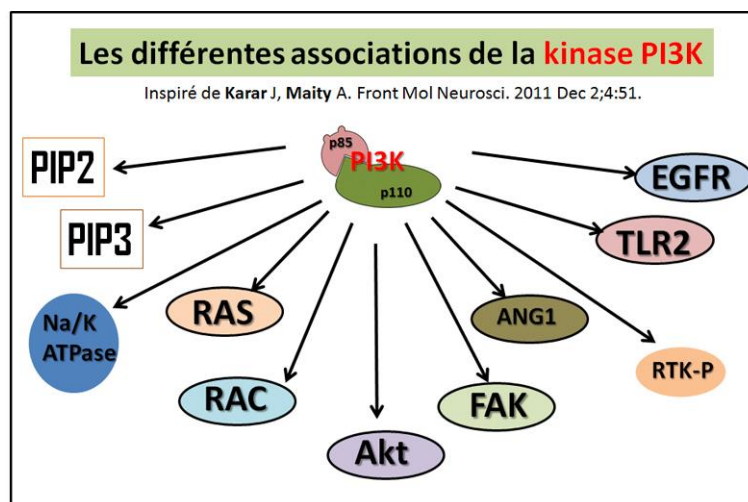
Les partenaires de PI3K

Comme indiqué plus haut une association existe aussi entre la [kinase PI3K et la protéine Ras](#) . De plus il y a une régulation de cette kinase par Phosphorylation de la partie p85 avec l'intervention d'une autre kinase, [la kinase PCK](#), ce qui va [inhiber l'effet de l'insuline sur l'activation](#) de la kinase PI3K plus particulièrement au niveau de la cellule endothéliale.

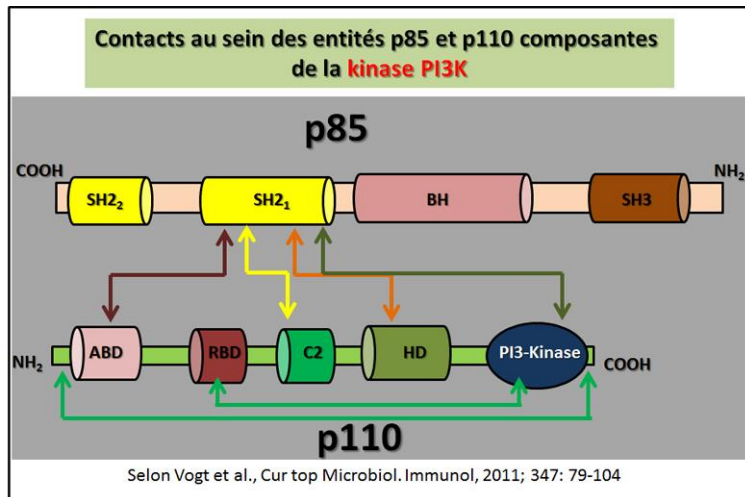


Cependant la cascade de signalisation en relation avec la kinase PI3K est une intervention finale avec la protéine Akt (également appelée protéine kinase B comme mentionné plus haut (**PKB**)) dont on va trouver des informations complémentaires [dans la fiche qui lui est consacrée](#). La première cascade de signalisation cellulaire entre IGF-1 et l'action de la kinase PI3K est illustrée sur le schéma ci-dessous. (On peut trouver l' 'étape suivante dans la fiche consacrée à la kinase AKT)

On va cependant noter [un impact particulier de la Calpaïne](#) sur certaines formes de kinase PI3K. De plus il existe [un rôle critique pour l'action de la PI3K de type Bêta](#) sur l'action des neutrophiles dans la réponse immunitaire.



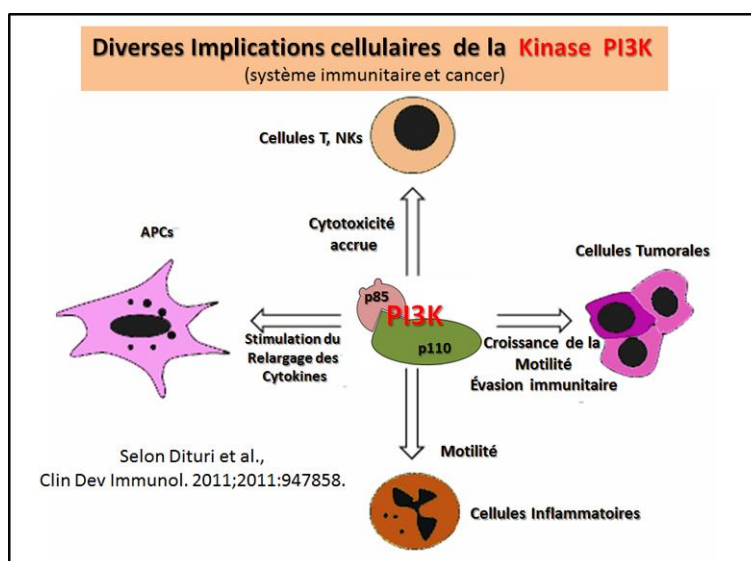
Plus récemment encore il devient évident que [la Phosphoinositide 3-kinase \(PI3K\) est communément activé dans le cancer](#) comme une conséquence de l'inactivation du suppresseur de tumeur [PTEN](#) (Phosphatase and TENsin homolog), un régulateur négatif majeur de la signalisation via la PI3K. Une compilation des données publiées résume les différentes associations possible de la Kinase PI3K.



Cependant le fait même que la kinase PI3K est le résultat de l'association des 2 entités p85 et p110 a été analysée progressivement plus en détail et il apparait comme cela est indiqué dans un article plus récent que les contacts entre les divers motifs de chacune des entités sont multiples et une représentation schématisée tente de donner une idée sur le portrait-robot de chacune des potentielles zones de contact entre chaque entité comme cela est illustré ci-contre.

PI3K et Pathologies

Les données actuelles confèrent à la Kinase PI3K une forte implication en tant que complexe régulateur de plusieurs cascades de signalisation comme la croissance cellulaire, la survie de la cellule, la prolifération et la motilité cellulaire ainsi que dans la morphologie de la cellule elle-même. Il existe une [cascade de signalisation](#) qui implique une association entre PI3K et Akt dans le cas d'une hypertrophie cardiaque. On va également parler d'un [potentiel oncogène du complexe \(PI3K\)](#) au sein de certain type de cellules. Ainsi très rapidement on a défini un rôle de l'action de la Kinase de type PI3K dans [la cellule cancéreuse et dans le développement](#) de cette maladie.



Diverses études permirent de définir la p110 de type Bêta comme étant au centre de possible altération dans le [cas du développement de tumeurs cancéreuses](#). Les fonctions multiples de la Kinase PI3K sont ainsi résumées dans un schéma simplifié montrant 4 axes principaux de sa potentielle implication dans le système cellulaire en relation avec l'immunité et le cancer. Mais par ailleurs il est évident que la Kinase PI3K participe activement au contrôle de [l'accumulation des graisses dans la cellule](#). Une mutation au niveau de la Thréonine 86 conduit à une inhibition partielle de la formation d'un complexe entre PI3K et eNOS et conduit à [une dysfonction de la cellule endothéliale dans certains types d'altérations métaboliques](#). On associe généralement les mutations trouvées au sein de la kinase de type PI3K avec des évolutions variées du cancer en général. On notera cependant une étude sur les mutations [et le cancer du poumon](#) montre certaine discordance dans les corrélations faites. Mais les mutations sur PIK3 sont souvent présentes dans les stades avancés [des cancers associées à des mutations concernant d'autres protéines \(KRAS, NRAS\)](#) chez ces patients. Divers travaux rapportent également [des tumeurs mammaires](#) avec des mutations au sein de la kinase PI3K. Par ailleurs des mutations au niveau de la Kinase PI3K seront rapportées comme en rapport avec un événement précoce dans [le développement d'un adénocarcinome de l'ovaire](#).

On observe par ailleurs que les [souris dépourvues seulement du partenaire p85 alpha composant la kinase PI3K](#) sont viables mais présentent une l'hypoglycémie et une sensibilité accrue à l'insuline (voir article en référence). Pour autant si c'est [un type de composant p85 bêta qui manque](#) cela provoque une augmentation de la sensibilité à l'insuline (détails en référence). Par contre pour des souris avec [absence des l'un ou l'autre des types de sous-unités p85](#), les animaux présentent une voie de signalisation atténuée vers Akt au niveau cardiaque. En effet on observe chez ces animaux un cœur dont la taille du cœur est réduite et les performances altérées. Il existe par ailleurs des travaux qui mentionnent une augmentation de l'activité de cette kinase est détectée dans le cas de la [pathologie référencée SLE = Systemic lupus erythematosus](#).

En fait, toutes ces modifications de l'activité de la kinase PI3K et de son implication dans une cascade de signalisation concernant directement [la prolifération cellulaire au cours des divers stades cancéreux](#) en fait actuellement une cible thérapeutique pour lutter contre cette maladie, comme dans le cas **du cancer du pancréas par exemple**. Un [bilan qui ne datait que de 2010 sur la kinase PI3K](#), permet d'avoir de nouvelles perspectives de thérapies, à partir d'un aller – retour des informations entre résultats cliniques et résultats de recherche. L'ensemble de ces résultats dirigent les recherches vers une thérapie utilisant [des Inhibiteurs spécifiques](#) de la kinase PI3K, avec selon les informations sur les analyses de la cascade de signalisation indiquée précédemment, l'axe de thérapie privilégié est actuellement centré sur la voie impliquant [PI3K et AKT](#), (**voir fiche AKT pour plus de détails**). Il est ainsi évident après l'année 2010 que l'on doit considérer la kinase PI3K comme une protéine dont le rôle est [bien plus que celui d'une simple kinase](#).

Avancées depuis 2010

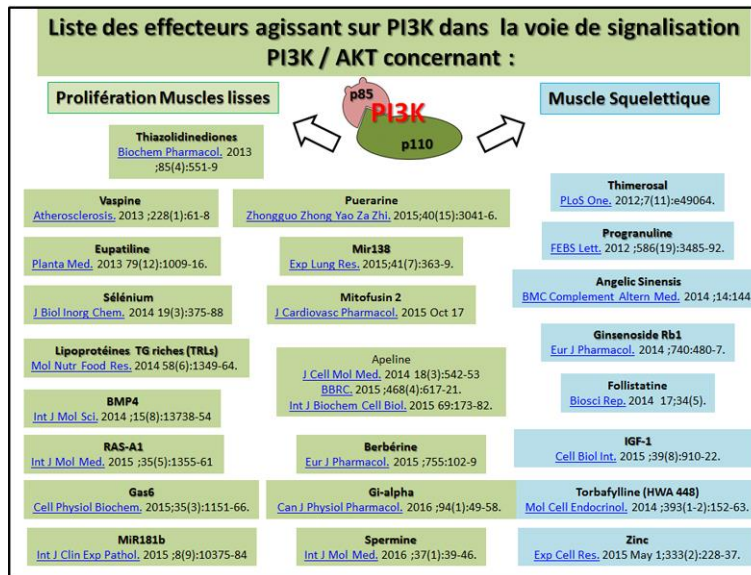
Dès 2012 il apparaît chez la souris que la classe II des kinases PI3K ([Vps34](#)) est essentielle à la fonction du Cœur mais également du Foie. Il est trouvé un rôle important pour la Connexine 43 comme ayant un effet protecteur sur la [voie de signalisation impliquant PI3K/Akt/GSK-3bêta](#) au niveau des cardiomyocytes. Le fait d'[annuler l'expression de la protéine NYGGF4](#) va augmenter le transport du glucose au niveau des cellules musculaires de type C2C12 d'origine murine en favorisant **la voie de signalisation de l'insuline**

IRS1/PI3K/Akt. L'ensemble des résultats présentés [dans l'article en référence démontrent](#) que la cardioprotection induite par l'acide EET (acide epoxyeicosatienoïc) permet de réguler les flux de calcium et de maintenir la **mitochondrie fonctionnelle**, ce qui indique le **rôle important que la kinase PI3K** y joue.

Toute une série d'études portant sur la **voie de signalisation PI3K/AKT** et parmi les nombreuses études sur ce sujet on cite l'action de diverses stratégies comme : l'utilisation d'un glucoside inidoïde comme la [Picroside II](#) pour [protéger la cardiomyocyte](#), la [stimulation de la voie du glucose](#) en utilisant des produits organique comme du [Magnolol](#) ou du [Honokiol](#), la régulation positive de la [sensibilité neuronale à l'insuline](#) via l'inhibiteur [PTEN](#), la **suppression** de l'[apoptose des cardiomyocytes](#) via une inhibition de la porosité mitochondriale par la [Neuréguline-1](#), la [régulation différentielle de nNOS](#) par le produit chimique [aminobenzyl-acetamidine](#), l'hypertrophie des myotubes en [bloquant la voie de signalisation IGF-1](#) par la [Progranuline](#)

La sous unité de la Phosphoinositide 3-kinase, la [p110 se comporte comme un régulateur](#) de la cardioprotection induite par l'exercice et cette kinase PI3K peut être un axe de thérapie génique à considérer pour traiter une dysfonction cardiaque. De même ce travail rapporte que la Phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) [diminue l'activité dans les myotubes C2C12](#) au cours de l'ischémie aiguë simulée à ce titre participe à leurs survies.

En 2013, c'est toujours la **voie de signalisation PI3K/AKT** qui est ciblée par de nombreuses études et cela selon diverses stratégies comme : une inhibition spécifique par les [Thiazolidinediones](#) pour obtenir une [inhibition réversible de la vasoconstriction](#), l'action inhibitrice dans le [processus d'apoptose du cardiomyocyte](#) suite à une ischémie induite par une reperfusion obtenue par le [Resveratrol](#), une atténuation de [la dysfonction cardiaque](#) par le composé dit [Notoginsenoside de type R1](#), une induction de l'[apoptose des cellules musculaire](#) de type C2C12 par un traitement avec le [Thimerosal](#), un effet de [cardioprotection](#) contre l'action du produit [acide salvianolic B](#), une translocation du [transporteur du glucose GLUT4](#) par l'action d'un [extrait de Propolis](#), un effet **thérapeutique de stimulation** des [cellules souche d'origine mésenchymateuse](#) par utilisation du [Rosuvastatine](#), une lutte contre l'[altération du myocyte suite à une ischémie-reperfusion](#) grâce à une implication de la [Salidroside](#), une [stimulation de cette voie de signalisation](#) par une supplémentation en [Carnitine](#), une diminution de la [prolifération des cellules de muscle lisse vasculaire](#) via l'utilisation de la [Vaspine](#), une **préservation** de la [cellule cardiaque et une réduction des altération](#) suite à un infarctus en administrant de l'[acide Lipoïque](#), un [pré conditionnement par de l'oxyde de soufre](#) pour protéger le Cœur (voir formule [SO\(2\)](#)), un utilisation d'[oligonucléotide](#) pour lutter [contre l'hypertrophie cardiaque](#), la stimulation du [cycle cellulaire des cardiomyocytes](#) via une nouvelle protéine la [C3orf58](#), une **prolifération** des [cellules de muscle lisse limitée](#) en utilisant un nouveau dérivé flavonoïde l' [Eupatiline](#), une **dilatation induite** par le [No dans le muscle qui semble altéré par l'âge](#), la stimulation de la [différenciation des cellules souche cardiaque en cellule endothéliale vasculaire](#) impliquant le facteur de croissance [VEGF](#).



Comme on va le voir par la suite de très nombreuses études font **intervenir la voie de signalisation PI3K/AKT** dans la **prolifération des cellules de muscle lisses** et/ou provoque un impact sur le **développement des myotubes**, et dans une tentative de compilation, les **divers effecteurs** ont été résumés dans la liste suivante.

Par ailleurs un autre travail indique [une activation de la Kinase PI3K](#) par une activation de l'expression du gène de la pro-Insuline via la [Triiodothyronine \(T3\)](#). Une analyse indique le rôle respectif des [diverses isoformes de kinase PI3K](#) et cette étude indique au niveau du cœur les effets de restauration stimulée que cela entraîne. Le développement d'un nouvel [inhibiteur et les réponses induites sur les fibroblastes](#) est indiqué en détail dans l'article en référence. Enfin la [Relaxine](#) et son [rôle protecteur via l'induction de la No synthase](#) est analysé en relation avec l'implication potentielle de la voie de signalisation impliquant la kinase PI3K.

En 2014, on observe que dans [les muscles lisses vasculaires la régulation](#) de la kinase PI3K est sollicitée par le TGF- bêta et la protéine [Smad3](#).

Cependant c'est toujours la **voie de signalisation PI3K/AKT** qui est une cible de la grande majorité des recherche concernant plus particulièrement la kinase PI3K et cela se traduit par des analyses cela selon diverses stratégies comme : une [activation de cette voie de signalisation](#) dans les cardiomyocytes impliquant l'utilisation d'une quinone , la [Pyrroloquinoline](#) quinone, un [réarrangement du cytosquelette dans le muscle vasculaire](#) chez le rat avec **modulation de cette voie** de signalisation, le [développement mathématique d'un modèle](#) pour estimer dans le muscle squelettique le **rôle précis de cette voie de signalisation** ainsi la relation avec le facteur de transcription [Foxo1](#), la suppression par le [Sélénium](#) de la [calcification des cellules de muscle lisse vasculaire](#) suite à un **stress oxydatif**, une [apoptose mitochondriale](#) conduisant à une **apoptose des cardiomyocytes** induite par la [Doxorubicine](#) suite à une inhibition par l' Astragaloside [de type IV](#) , une **cardioprotection** qui implique la [participation de la taurine](#) dans le cas de l'utilisation d'un barbiturique le [Propofol](#) , une [prolifération et la migration des cellules dites PSMCs](#) qui est inhibée par l'utilisation d'un peptide l' [Apeline](#), une [invasion des cellules de muscles lisses au niveau des artère coronaire humaine](#) par les acides gras favorisé en particulier par les **lipoprotéines de types riches en triglycérides**, une **réduction** de [l'apoptose du myocarde](#) suite de l'utilisation d'un alcaloïde, la [Berbéline](#), une **dissociation au cours de l'atrophie du muscle** de la [formation d'un complexe Plakoglobine-PI3K stimulée](#) par la présence de [Trim32](#), une [atténuation de l'effet](#)

de stress cardiaque par une alimentation riche en ail naturel (Garlic, solution homogène à raison de 250 mg/kg/jour).



Pour compléter les informations du tableau précédents il est également constaté que de nombreuses publications démontrent qu' **un processus de cardioprotection** est obtenue avec **de multiples effecteurs** dont la liste non exhaustive est indiquée dans la compilation présentée ci-contre qui sont indiqués comme agissant via la **voie de signalisation PI3K/AKT**..

De plus d'autres études démontrent que la voie de signalisation PI3K/Akt est soit bloquée, soit stimulée et/ou impliquée pour : atténuer le processus de métastase dans le cas de cellules cancéreuse au niveau Nasopharyngien, stimuler l'hypertrophie des myotubes avec la plante Angelica Simnensis, comprendre l'action anti inflammatoire d'une toxine, la Nattérine, analyser les actions anti fibrotiques de l'Interleukine de type 10, suivre l'activation et la prolifération des cellules souches en analysant le taux d' Œstrogène, augmenter la prolifération et la migration des cellules souches cardiaque via le facteur SCF, réduire le stress oxydatif du muscle squelettique en traitant avec du Ginsenoside Rb1, atténuer la protéolyse musculaire via un apport en Torbafylline (HWA 448).

Une prescription antidiabétique traditionnelle dite la formule (TZQ-F = Tangzhiqing formula) semble avoir un effet stimulant sur la voie de signalisation PI3K/Akt via le récepteur de l'insuline IRS-1. Puis toujours durant cette année 2014 les découvertes s'accumulent démontrant que la voie de signalisation PI3K/Akt est une voie préférentielle pour : dans le cas de l'asthme un remodelage des voies aériennes favorisé par une hormone nommée FIZZ1 chez la souris (FIZZ3 chez l'homme), une protection de l'apoptose des cellules de muscle lisse des artères pulmonaires via la protéine BMP4, un effet protecteur des tanins concentrés sous forme de Proanthocyanidines sur les altérations dues à un cycle anoxie-réoxygénation des cellules du myocarde, une suppression de l'action de la Myostatine (MSTN) via la préparation d'un anticorps spécifique provoque une réversion de la résistance à l'insuline chez les rats obèses, une amélioration de la sensibilité à l'insuline en présence de sulfate de Chondroïtine fucosylée.

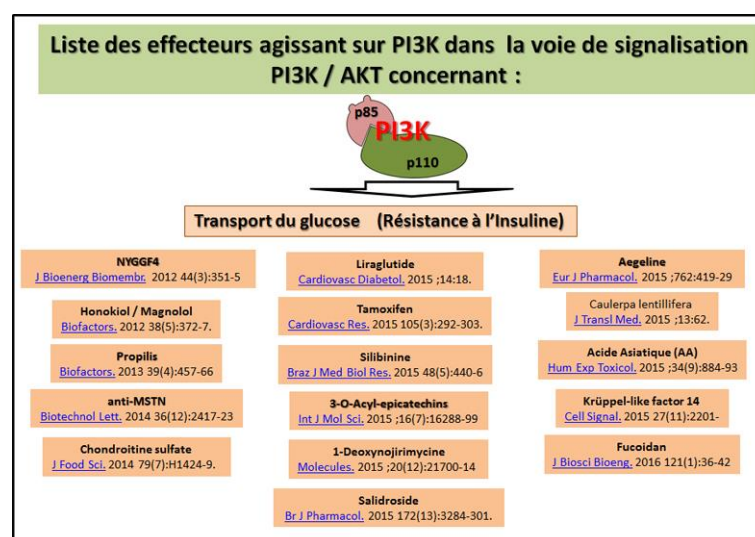
Une hypoactivité affecte le taux d' IGF-1 et la voie de signalisation PI3K / AKT dans les structures cérébrales impliquées dans un contrôle moteur. L'acétylcholine inhibe le facteur de nécrose tumorale α activé réticulum endoplasmique par voie apoptotique EGFR signalisation

PI3K dans les cardiomyocytes. La [Follistatine](#) pourrait favoriser [la prolifération des myoblastes primaires](#) en activant la **voie de signalisation PI3K / Akt / mTOR** suite à une étude faite chez le canard.

Chez la souris KVAy, un antidiabétique, [la Liraglutide](#) exerce des améliorations de la capacité contractile via la kinase PTP1B et [la voie de signalisation PI3K / Akt2 dans le muscle squelettique](#). Une [cardioprotection positive peut-être réalisée sur la voie PI3K](#) avec une participation de la voie de signalisation **impliquant l'insuline / Akt / mTOR**. Le [Resvératrol](#) favorise la phosphorylation de l'activateur transcriptionnel [FOXO3](#) par l'activation synergique des voies de signalisations impliquant SIRT1 et PI3K / Akt afin [d'améliorer les effets de l'exercice](#) dans les cœurs de rats âgés.

Une manipulation sur la [voie de signalisation cardiaque impliquant PI3K / Akt par un régulateur de l'apoptose](#) via la modulation de l'expression de la protéine IAP (également nommée **ARIA**, protéine membranaire qui ancre à la membrane l'entité PTEN, sigle [NRG1](#)) permet de réguler la mort des cardiomyocytes au cours d'une la cardiomyopathie induite par la Doxorubicine ([DOX](#)). Un blocage de l'expression de la transaminase [TaT](#) se révèle d'un rôle essentiel [pendant l'ischémie / reperfusion](#), pour que l'entité p85 de la kinase PI3K soit en interaction avec l'entité PTEN au cours d'une altération des cardiomyocytes.

On observe [un rôle neuropathologique](#) de la **PI3K sur axe / Akt / mTOR** dans le [syndrome de Down](#) au niveau du cerveau. Une dose aiguë d'[alcool module la fonction cardiaque](#) de la **voie de signalisation PI3K / Akt** et permet de réguler le stress oxydatif. Une [maturation inattendue de la PI3K](#) et de la **voie de signalisation impliquant MAPK-ERK** dans les cardiomyocytes foetal bovin est rapportée en détails dans l'article en référence. Dans ce nouveau travail sont analysés [les mécanismes antidiabétiques](#) d'une nouvelle entité [le CoQ10](#) qui sous-tendent son effet positif. En effet il y a possibilité d'une modulation de l'insuline et de l'[Adiponectine](#), des récepteurs de la tyrosine kinase, PI3K, des transporteurs de glucose, de la [forme soluble](#) de la protéine [RAGE](#) et de la [Visfatine](#) chez des rats diabétiques résistants à l'insuline.



Par ailleurs un complément d'information sur les **différents types d'effecteurs** qui figure également dans le tableau suivant qui récapitule les données impliquant **la voie de**

signalisation PI3K/AKT en relation plus spécifique avec la résistance à l'insuline et leur impact sur la voie du glucose comme cela est présenté dans un dernier tableau ci-contre

La [protéine monomère « C-réactive »](#) et l'entité [Notch-3](#) augmentent de [manière collaborative une angiogenèse](#) impliquant la voie de signalisation via PI3K. Un récepteur sensible à la pression statique APJ ([récepteur de l'Apeline](#)) est susceptible de [promouvoir une hypertrophie cardiaque](#) au niveau de la [lignée cellulaire de type H9c2](#) par voie de signalisation impliquant PI3K-autophagie.

En 2015, une nouvelle [Identification pour une protéine régulatrice](#) de la Kinase PI3K, la sous unité [p55 gamma](#), est récemment faite et se comporte comme un nouvel inhibiteur de la prolifération des cellules de muscle lisse vasculaire et de la formation de la Néointima. Pour autant il demeure que la **voie de signalisation impliquant PI3K et AKT** est intensément analysée pour mieux saisir l'impact de divers éléments sur le fonctionnement et/ou le dysfonctionnement de la cellule musculaire comme indiqué dans les travaux suivants: une analyse des [cellules endothéliales des microvaisseaux du myocarde](#) et le rôle atténuant des altérations suite à l'hypoxie/reperfusion du [Resveratrol](#), un effet [protecteur sur les altérations](#) suite à **un cycle ischémie/reperfusion** qui sera stimulé par l'action de l'[acide epoxyecosatrienoic](#) mais aussi dans [un autre travail](#) via l'utilisation de [Selvoflurane](#), une prolifération et une [stimulation des cardiomyocytes](#) mettent en jeu une relation de la kinase PI3K avec la voie de signalisation [Hippo-YAP](#), une [augmentation du risque de fibrillation auriculaire](#), potentiellement en utilisant une petite molécule, l'[Ibrutinib](#), qui pour aboutir provoque une **inhibition la voie de signalisation** impliquant PI3K.

L'inhibition de l'[effet des flavones](#) extraites d'une herbe chinoise, le [Radix Puerariae](#) sur la [prolifération de croissance des plaquettes](#) induite au niveau des cellules du muscle lisse vasculaire en stimulant les voies de signalisations impliquant ERK et PI3K.

L'[acide gallique](#) atténue un régime riche en graisses et en [Streptozotocine](#) induit une résistance à l'insuline via un agoniste partiel du récepteur PPAR γ [chez les rats diabétiques de type 2](#) et améliore l'absorption du glucose par translocation et l'activation de GLUT4 via la **voie de signalisation PI3K / Akt-p**. De plus, l'inhibition de la CXCL12 / CXCR4 supprime **la prolifération des cellules de muscle lisse** artérielle pulmonaire et la progression du cycle cellulaire par l'**intermédiaire de la voie PI3K/ Akt** sous hypoxie. La [Rapamycine](#) protège contre les [altérations des cardiomyocytes anoxie / réoxygénation](#) en induisant l'**autophagie par la voie PI3K / Akt**. La kinase **PI3K α** est essentiel pour contrer la cardiotoxicité de la CRE / [Tamoxifène](#) et [pour une bonne signalisation de l'insuline](#), mais cette kinase n'est pas nécessaire pour une contractilité myocardique normale dans le coeur adulte.

On détermine alors un rôle de l'activation de la [phosphoinositide 3-kinase IA \(PI3K-IA\)](#) dans [la cardioprotection](#) induite par le pré conditionnement avec un hétéroside cardiotonique tel que l' [Ouabaïne](#). On va observer une [résistance postopératoire améliorée à l'insuline chez le rat si par voie orale il y a ingestion de glucides](#) au stade préopératoire et cela va impliquer le passage par la **voie de signalisation PI3K / AKT / mTOR**. De plus il y a [post-conditionnement in situ](#) avec la [Neuréguline-1 \$\beta\$](#) qui semble nécessiter l'implication de la **voie de signalisation PI3K / Akt** dépendante.

Le facteur de croissance dit « [bFGF](#) » régule le processus de l'[autophagie et l'accumulation de la protéine ubiquitine au niveau du myocarde soumis](#) à un cycle ischémie / reperfusion qui

va aussi impliquer de manière intermédiaire une activation de la **voie de signalisation PI3K / Akt / mTOR**. Il est observé une [inhibition de la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires](#) et leurs migrations impliquant la participation des **voies de signalisation MAPK et PI3K** dans le cas où se forme un complexe entre la nouvelle protéine entre Ras et une forme d'ADN dit « [single-stranded DNA \(ssDNA\) aptamer](#) », que l'on désigne par le [sigle RAS-A1](#).

Le Zinc est découvert comme [susceptible de favoriser la prolifération et l'activation](#) des cellules myogéniques via la voie de signalisation impliquant PI3K / Akt et la cascade ERK. La sécrétion dans le cytoplasme de la protéine dite « [Gas6](#) » provoque des [retards pour la sénescence des cellules de muscles lisses vasculaires](#) à travers la **voie de signalisation PI3K / Akt / FoxO**. La [Silibinine](#) va permettre d'[améliorer la résistance à l'insuline induite par le palmitate](#) dans les myotubes C2C12 en atténuant le processus d'**inhibition impliquant IRS-1 / PI3K / Akt**. La présence de [Salidroside](#) améliore également [la résistance à l'insuline par l'activation d'une voie](#) de signalisation mitochondriale **impliquant AMPK / PI3K / Akt / GSK3β**. La [Berbérine](#) inhibe la migration des [cellules de muscle lisses vasculaires infectées](#) par Chlamydia pneumoniae en régulant à la baisse les métalloprotéinases **MMP3 et MMP9** ce qui va impliquer une participation de la kinase PI3K. Des [extraits de Caulerpa lentillifera](#) vont de plus être rapportés comme capable d'[améliorer la résistance à l'insuline](#) et cela va réguler le métabolisme du glucose chez les souris C57BL/KsJ-db/db via la **voie de signalisation impliquant PI3K / AKT** dans les myocytes.

Une utilisation de la [Liraglutide](#) permet d'atténuer la [migration anormale des cellules, la prolifération et l'apoptose des cellules musculaires lisses vasculaires](#) qui sont induites par de fort taux de glucose, en activant le récepteur GLP-1, et en provoquant l'inhibition des **voie de signalisation impliquant ERK1 / 2 et PI3K / Akt**. Le facteur de croissance dit « Insulin-like growth factor-1 (=IGF-1) » favorise la [prolifération des myoblastes et la croissance](#) du muscle squelettique de poulet durant les stades embryonnaires via la voie de signalisation PI3K / Akt. L'[acide lysophosphatidique](#) induit la [prolifération des cellules endothéliales cornéennes humaines stimulées](#) par le système YAP via les voies de signalisation impliquant PI3K et ROCK. Il est aussi décrit dans ce travail une [Cardioprotection avec participation de la voie de signalisation PI3K](#) qui est nécessaire pour un effet anti-arythmique et une réparation du myocarde en réponse à un pré-conditionnement ischémique dans les cœurs de porcs ayant subi un infarctus.

Un nouvel Inhibiteur soluble de l'hydrolase époxyde ([sEH](#)) améliore [la transition épithélio-mésenchymateuse protéinurie](#) induite par la régulation de la **voie de signalisation PI3K-Akt-GSK-3β**. Une sécrétion excessive de l'interleukine [IL-8](#) par le [muscle squelettique dans le diabète de type 2](#) affecte la croissance du tube: rôle potentiel de PI3K et du récepteur Tie2. Le Micro Arn dit « [MiR-138](#) » permet de réprimer la [prolifération des cellules du muscle lisse](#) des voies aériennes par la **voie de signalisation PI3K / AKT en ciblant PDK1**. Dans [les cellules de muscles lisses bronchiques provenant de patients asthmatiques](#) il est révélé une dérégulation affectant la voie de signalisation PI3K/ Akt impliquant aussi des perturbations sur l'entité PTEN comme cela est rapporté en détail dans l'article en référence.

Le complément alimentaire [Aegeline](#), extrait de Aegle Marmelos est [capable de stimuler le transport du glucose](#) par l'intermédiaire des voies de signalisations impliquant Akt et Rac1, et cela va contribuer à un réarrangement du cytosquelette par l'intermédiaire d'une voie de signalisation impliquant r PI3K / Rac1. Ce nouveau travail rapporte les [implications de la](#)

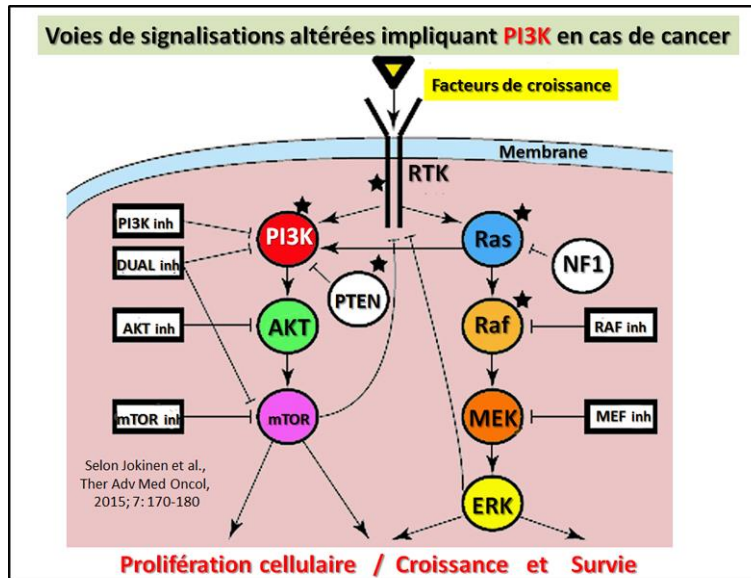
[régulation de la voie de signalisation PI3K / Akt](#) dans [le cas de « Primat Torpeur » chez le lémurien « Lemur, Microcebus murinus.](#)

L'[absorption du glucose par translocation et l'activation de GLUT4](#) via la voie de signalisation PI3K / Akt sont les effets de la présence de l'acide asiatic (AA) utilisé chez les rats diabétiques. La [voie de signalisation impliquant PI3K dans les maladies artérielles](#) est rapportée en détail dans ce travail et démontre **les** fonctions non redondantes **des diverses isoformes de PI3K**. On trouvera en particulier dans cette étude un schéma en figure N°1 qui résume la distribution des isoformes alpha, bêta et gamma selon le type cellulaire et selon le stade du processus de thrombose associé. Le [Facteur 14 dit « Krüppel » \(KLF14\)](#) va [augmenter la sensibilité à l'insuline](#) grâce à l'activation de la voie de signalisation PI3K / Akt. Le [Fucoïdan](#) provenant du concombre de mer Cucumaria frondosa présente des [effets anti-hyperglycémiques chez les souris résistantes à l'insuline](#) via l'activation des **voies de signalisations PKB et PI3K impliquant GLUT4**. Une utilisation des [3-O-acyl-épicatechines](#) va permettre d'augmenter [l'absorption du glucose et la translocation de GLUT4](#) grâce à l'activation de la voie de signalisation impliquant PI3K dans les cellules de muscle squelettique.

La [Mitofusine de type 2](#) déclenche la [régulation négative au niveau du muscle lisse de l'artère pulmonaire](#) de la prolifération cellulaire et de l'apoptose chez les rats ayant une hypertension pulmonaire hypoxique ce qui entraîne une apoptose mitochondriale des voies de signalisations impliquant PI3K / Akt . Cet autre travail détermine en détail l'effet de la [régulation de PPAR- \$\alpha\$ sur l'hypertrophie cardiaque](#) qui résulte de la relation entre l'effet de PPAR- α avec la **voie de signalisation PI3K / Akt / mTOR**.

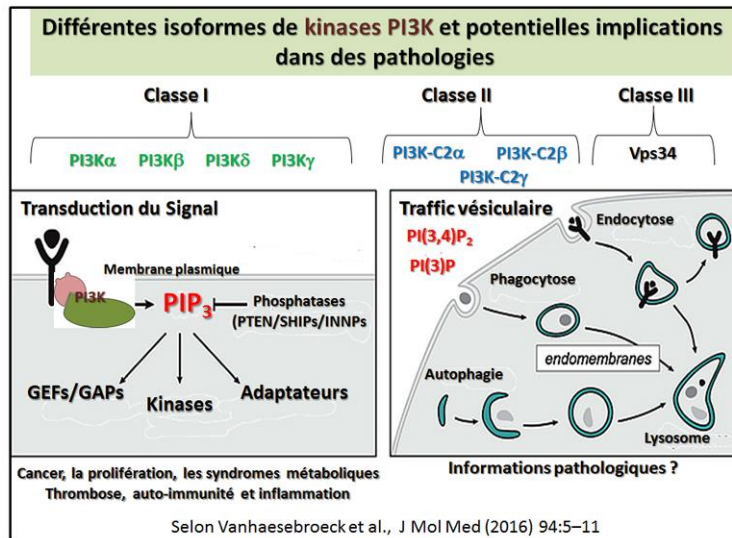
Il existe bien une [modulation par l'âge et de manière tissu-dépendante](#) de la voie de signalisation passant par IGF-1 / PI3K / Akt par l'expression des protéines suite à une restriction alimentaire chez la souris. On observe une [glycosylation anormale des protéines et une activation de la voie de signalisation PI3K / Akt / mTOR](#) dont le rôle dans Cancer de la vessie est analysé dans ce travail qui présente par ailleurs une méthode de pronostic et propose des thérapeutiques ciblées. La forme [Apéline-13](#) régule à la hausse l'expression de Egr-1 dans [les cellules du muscle lisse vasculaire](#) chez le rat par la **voie de signalisation impliquant PI3K / Akt et les PKC**. De plus cet autre travail confirme l'action de l'Apéline [qui va induire au niveau du muscle lisse vasculaire](#) une migration de ces cellules musculaires par l'intermédiaire de la **voie de signalisation PI3K / Akt / FOXO3a / MMP-2**.

Cependant notons qu'une expression accrue des protéines [G \$\alpha\$](#) contribue à [l'hyperprolifération de cellules du muscle lisse vasculaire](#) chez le rat spontanément hypertendu par l'intermédiaire de MAP kinase impliquant une voie de signalisation **PI3-kinase-indépendant**. Les effets cardioprotecteur de la Breviscapine ([Scutéllarine](#)) sont rapporté dans ce récent travail où il est fait [mention qu'une inhibition de l'apoptose](#) dans les cardiomyocytes H9c2 suite à une altération de type ischémie/reperfusion passe via la **voie de signalisation PI3K / Akt / eNOS** . Le produit « [1-désoxynojirimycine](#) » permet de [soulager la résistance à l'insuline](#) via l'activation de signalisation de l'insuline PI3K / Akt dans le muscle squelettique de souris db / db. Le produit Puerarine ([Pue](#)) permet d'inhiber l'[apoptose induite au niveau des cellules « PASMC » hypoxiques](#) (=pulmonary artery smooth muscle cells), et cela semble passer par la **voie de signalisation voie PI3K / AKT**.

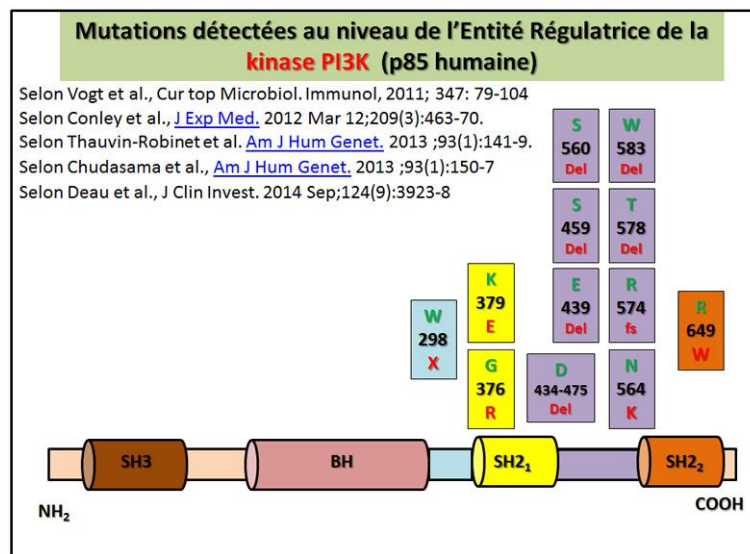


Le MicroARN de type [MiR181b](#) favorise la [prolifération des cellules musculaires lisses vasculaire](#) par l'activation de la voie de signalisation impliquant PI3K et MAPK. La **voie de signalisation PI3K / AKT sollicité par le suppresseur de tumeur PTEN** est nécessaire pour l'entretien de Muscle du vol **chez les Drosophiles** adultes, *Drosophila melanogaster*. (On trouve dans ce travail une analyse détaillée de la fonction et de l'intégrité des mitochondries chez les animaux âgés). La [Spermine](#) exogène inhibe la [prolifération des cellules musculaires lisses de l'artère pulmonaire](#) provoquées par l'hypoxie chez l'homme lorsqu'elle est induite chimiquement par l'intermédiaire de la suppression des ERK1 / 2 et des **voies de signalisations associées à PI3K-AKT**.

Enfinement en 2015, 2 revues résument la situation en ce qui concerne plus particulièrement [le développement des tumeurs cancéreuses](#) et en indiquant plus précisément [le type de mutations](#) qui ciblent la protéine de type PI3KCA et les cancers gastriques associés. Comme déjà signalé à de nombreuses reprises selon les effecteurs étudiés, la **voie de signalisation impliquant PI3K** et son environnement en regard avec le développement d'un cancer sont résumés dans la représentation ci-contre en rapport direct avec le travail décrit dans l'article en référence.

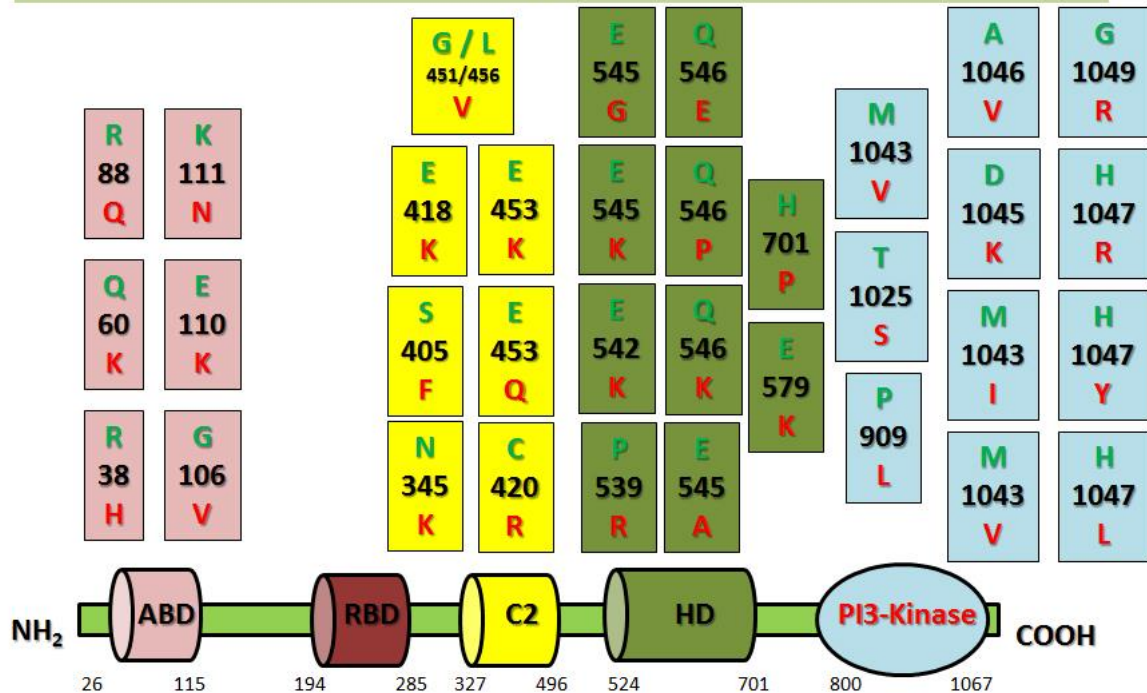


Un bilan sous forme d'une mini-revue concerne [les isoformes de la kinase PI3K](#), et des détails sont également disponibles dans la référence indiquée avec une **corrélation entre la biologie et la pathologie**. Un schéma récapitulatif permet de présenter et de distribuer ces diverses isoformes de PI3K selon leur classe d'appartenance comme cela est repris de l'article indiqué en référence et illustré en français dans l'image ci-contre.



Dans le [cas d'un cancer du côlon](#), c'est la voie de signalisation qui sera également affectée dans le cas de la mutation de la [Protéine KRAS](#). Les mutations PI3 kinase et la charge mutationnelle sont également évaluée dans cet autre travail comme se révélant être de [pauvres marqueurs susceptibles de pronostiquer un cancer](#) chez des patients atteints de gliome diffus. Par ailleurs une activation de la voie de signalisation **PI3K / AKT** et [les conséquences thérapeutiques](#) sont analysées en détail dans un travail qui concerne plus **particulièrement le cancer du sein**.

Mutations détectées au niveau de l'Entité Catalytique de la kinase PI3K (p110 humaine)



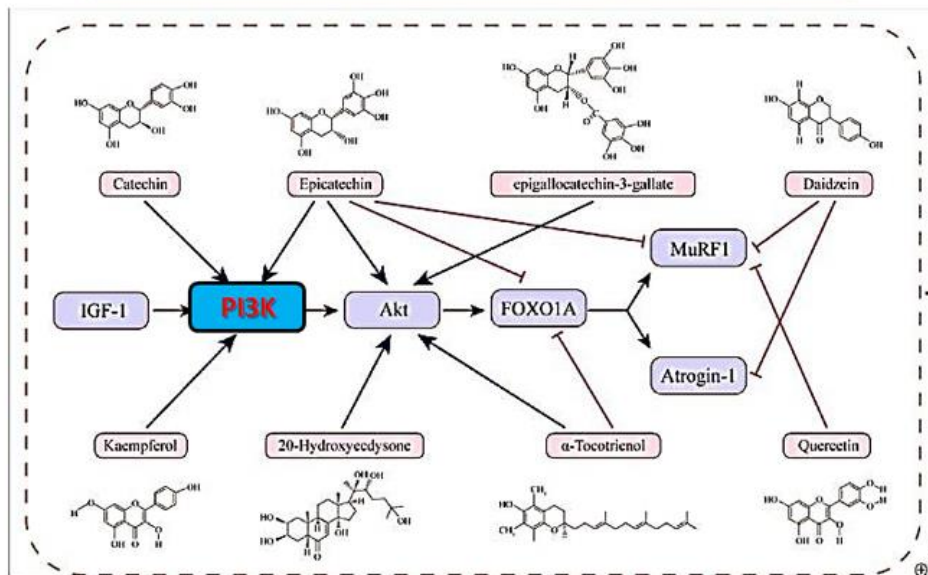
Selon Gonzalez-Angulo et al., *Mol Cancer Ther* 2011;10:1093-1101.
 Selon Meyer et al., *Cancer Res.* 2011 Jul 1;71(13):4344-51.

Cependant une récapitulation des diverses mutations répertoriées au sein des diverses isoformes de PI3K et plus particulièrement un répertoire selon l'entité p110 et/ou p85 permet de résumer les connaissances actuelles sur cette kinase et les défauts déjà connus. Deux illustrations présentées ci-contre résument la localisation de ces mutations sur les profils robots de ces entités constitutives de la kinase PI3K .

En 2020, cet article porte sur la découverte du dérivé de [N-acétylsérotonine qui exerce un effet neuroprotecteur](#) en inhibant l'inflammasome NLRP3 et en activant la voie PI3K / Akt / Nrf2 dans le modèle des lésions cérébrales hypoxiques-ischémiques. Ainsi, l'activation de la voie phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) / Akt / facteur nucléaire érythroïde 2 lié au facteur 2 (Nrf2) par HIOC a été vérifiée in vitro et in vivo. Il a été découvert que HIOC pouvait augmenter la translocation nucléaire de Nrf2.

Cet article montre que [le miR-100-3p inhibe la différenciation adipogénique des hMSC](#) en ciblant PIK3R1 via la voie de signalisation PI3K / AKT. En outre, la différenciation adipogène des hMSC dans laquelle miR-100-3p était surexprimé a été encore améliorée lors du traitement avec l'agoniste PI3K / AKT 740Y-P par rapport à la surexpression de miR-100-3p seule.

Régulation de la voie IGF-1/PI3K/Akt/FOXO dans les métabolites de quinoa.



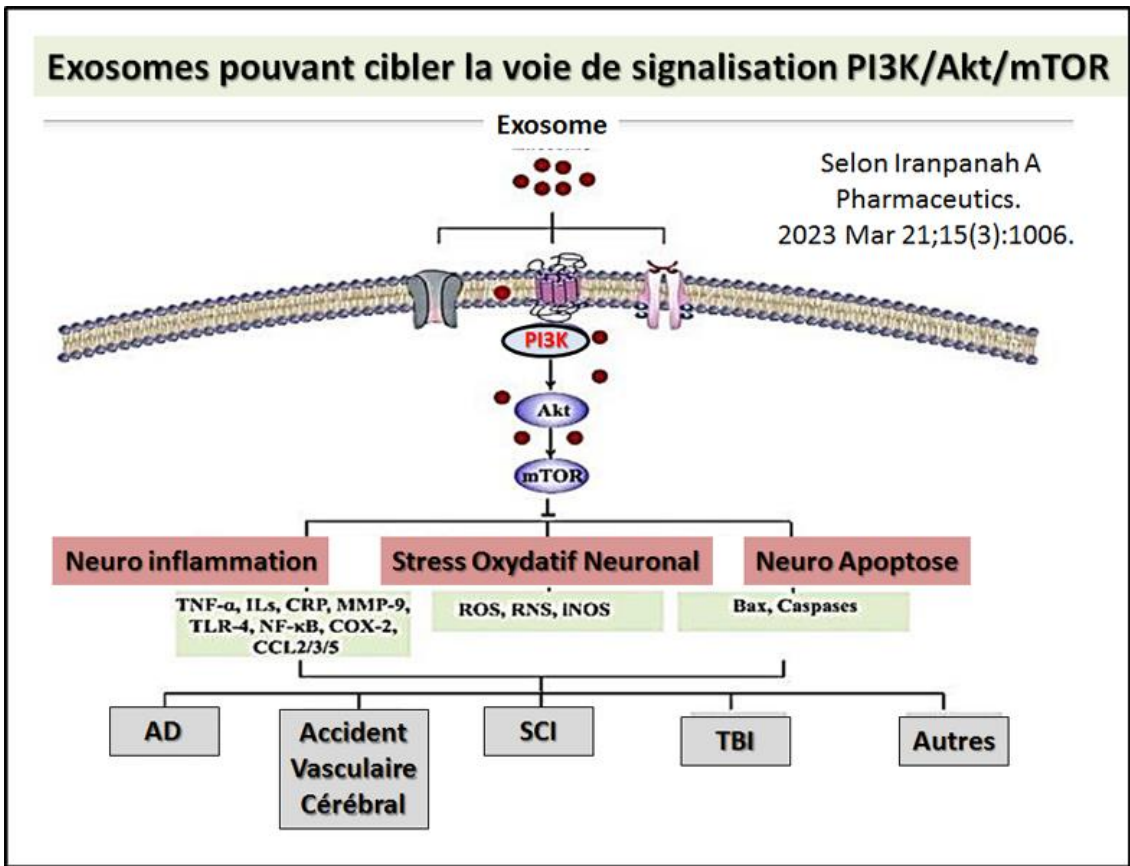
Selon Liu PJ, Hu YS, Wang MJ, Kang L. Curr Opin Pharmacol. 2021 Dec;61:136-141.

En 2021, cette étude porte [sur le poids nutritionnel contre la sarcopénie : régulation de la voie IGF-1/PI3K/Akt/FOXO dans les métabolites de quinoa](#). La sarcopénie se caractérise par une perte de masse et de force musculaires, et l'un de ses principaux mécanismes moléculaires est le renouvellement des protéines musculaires. Le quinoa, plante alimentaire ressemblant à une céréale, est un nutriment utilisé pour traiter les maladies qui prédisposent les individus à la perte de masse musculaire, notamment les troubles cardiovasculaires, le diabète sucré et le cancer. Il a récemment été démontré que les métabolites secondaires du quinoa régulent le renouvellement des protéines (y compris la synthèse et la dégradation des protéines), l'un des principaux processus biologiques au sein des cellules musculaires, par le biais de divers signaux (tels que les voies p38 MAPK, TNF- α et IGF-1/PI3K/Akt/FOXO). **Il est présenté ici comment le quinoa fonctionne dans la principale voie de synthèse et de dégradation des protéines, examinons les composants pharmacologiques prometteurs dans les applications nutritionnelles et donnons des indications sur les effets des produits à base de quinoa dans la sarcopénie.**

En 2022, cette analyse [indique comment une résistance à l'insuline, conduit à une autophagie et une apoptose chez les patientes atteintes du syndrome des ovaires polykystiques](#) : Association avec la voie de signalisation PI3K. Le syndrome des ovaires polykystiques (SOPK) est une maladie dans laquelle des anomalies du métabolisme endocrinien coexistent avec des anomalies du système reproducteur, dont les principales manifestations cliniques comprennent des menstruations anormales, l'hirsutisme, l'acné, la stérilité et l'obésité, et qui présente également un risque élevé de développement de nombreuses complications de la grossesse, de tumeurs gynécologiques malignes et d'autres maladies. Par conséquent, une intervention opportune pour prévenir la progression du SOPK est d'une grande importance

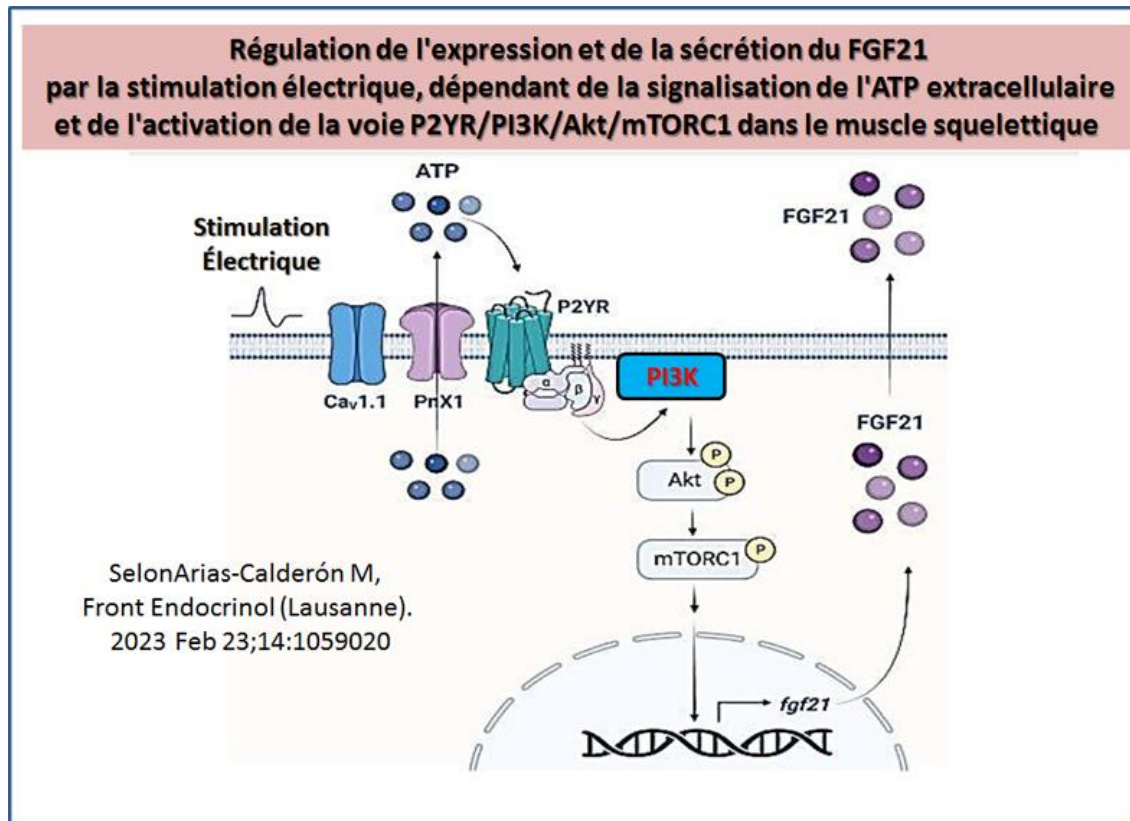
pour améliorer la qualité de vie de la plupart des patientes. La résistance à l'insuline (RI) est l'un des troubles endocriniens les plus courants chez les patientes atteintes du SOPK, environ 75 % d'entre elles présentant des degrés divers de RI. On pense aujourd'hui qu'elle est principalement liée à la voie de signalisation PI3K. Le rôle de l'autophagie et de l'apoptose des cellules de la granulosa ovarienne dans la pathogenèse du SOPK a également été progressivement vérifié ces dernières années. **Par coïncidence, il semble également être associé à la voie de signalisation PI3K. Notre objectif est de passer en revue ces études pertinentes, d'explorer l'association entre l'IR, l'autophagie cellulaire et l'apoptose chez les patients atteints de SOPK et la voie PI3K.** Il est également indiqué certaines des études sur les médicaments qui ont permis d'améliorer le SOPK. Il est également constaté que la protéomique est très prometteuse pour explorer la pathogenèse du SOPK, et nous avons publié notre point de vue à ce sujet.

En 2023, ce travail concerne [la curcumine \(CUMINUP60®\) qui atténue la fatigue liée à l'exercice en régulant la voie PI3K/Akt/AMPK/mTOR chez la souris.](#) La curcumine est un composant chimique extrait du *Curcuma longa* L. Plusieurs études cliniques et précliniques ont démontré qu'elle pouvait atténuer la fatigue liée à l'exercice, mais le mécanisme exact reste inconnu. C'est pourquoi il est utilisé un modèle murin de fatigue à l'effort pour étudier les mécanismes moléculaires possibles de l'effet antifatique de la curcumine. En fonction de leur masse corporelle, les souris Kunming ont été divisées au hasard en groupes de contrôle, de caféine (médicament positif) et de curcumine, et ont été administrées par voie intragastrique pendant 28 jours. **Le groupe caféine et le groupe curcumine ont tous deux montré une amélioration significative de la fatigue à l'effort par rapport au groupe témoin, comme en témoignent l'augmentation du temps d'épuisement, l'augmentation du coefficient des quadriceps, la teneur en glycogène musculaire (MG) et l'augmentation de l'expression des protéines Akt, AMPK, PI3K et mTOR.** Le groupe curcumine a également amélioré de manière significative la fatigue des souris à l'effort, en montrant un rapport AMP/ATP et une teneur en acide lactique (LA) plus faibles, ainsi qu'une glycogène synthase (GS) et une teneur en myonectine accrues par rapport au groupe caféine. Par conséquent, dans la présente étude, nous avons constaté que la curcumine peut exercer un effet antifatique similaire à celui de la caféine et peut agir en régulant le métabolisme énergétique par la modulation de l'expression des protéines de la voie PI3K/Akt/AMPK/mTOR.



De plus la même année c'est [une étude sur la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR médiée par les exosomes dans les maladies neurologiques](#). En tant que préoccupations majeures de santé publique associées à une population vieillissante en croissance rapide, les maladies neurodégénératives (MND) et les maladies neurologiques sont des causes importantes d'invalidité et de mortalité. Les maladies neurologiques touchent des millions de personnes dans le monde. Des études récentes ont indiqué que l'apoptose, l'inflammation et le stress oxydatif sont les principaux acteurs des maladies neurodégénératives et jouent un rôle critique dans les processus neurodégénératifs. Au cours des procédures inflammatoires/apoptotiques/stress oxydatif susmentionnées, la voie de la phosphoinositide 3-kinase (PI3K)/protéine kinase B (Akt)/cible mammalienne de la rapamycine (mTOR) joue un rôle crucial. Compte tenu des aspects fonctionnels et structuraux de la barrière hémato-encéphalique, l'administration de médicaments dans le système nerveux central est relativement difficile. Les exosomes sont des transporteurs membranaires de taille nanométrique qui peuvent être sécrétés par les cellules et transporter plusieurs cargaisons, notamment des protéines, des acides nucléiques, des lipides et des métabolites. Les exosomes participent de manière significative aux communications intercellulaires en raison de leurs caractéristiques spécifiques, notamment leur faible immunogénicité, leur flexibilité et leur grande capacité de pénétration dans les tissus et les cellules. En raison de leur capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, ces structures de taille nanométrique ont été présentées comme des véhicules appropriés pour l'administration de médicaments au niveau du système nerveux central par de nombreuses études. **Dans la présente étude systématique, nous soulignons les effets thérapeutiques potentiels des exosomes dans le contexte des maladies neurodégénératives et neurologiques en ciblant la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR.** Une illustration issue de l'article en référence résume le fait que les exosomes peuvent cibler la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR, modulant ainsi divers

événements interconnectés impliqués dans les maladies neurodégénératives en vue d'une application thérapeutique.



On va également trouver dans cet article [des données sur le facteur de croissance des fibroblastes 21 qui est exprimé et sécrété par le muscle squelettique à la suite d'une stimulation électrique via l'activation par l'ATP extracellulaire de la voie de signalisation PI3K/Akt/mTOR](#). Le facteur de croissance des fibroblastes 21 (FGF21) est une hormone impliquée dans la régulation du métabolisme des lipides, du glucose et de l'énergie. Bien qu'il soit principalement libéré par le foie, il a été démontré ces dernières années qu'il s'agit d'une "myokine", synthétisée dans les muscles squelettiques après l'exercice et les conditions de stress par une voie dépendante de l'Akt et sécrétée pour jouer un rôle autocrine et endocrine. À ce jour, le mécanisme moléculaire de la régulation physiopathologique de la production de FGF21 dans les muscles squelettiques n'est pas totalement compris. Il a été précédemment démontré que la dépolarisation de la membrane musculaire contrôle l'expression des gènes par le biais de la signalisation de l'ATP extracellulaire (eATP), par un mécanisme défini comme le "couplage excitation-transcription". La signalisation de l'eATP régule l'expression et la sécrétion de l'interleukine 6, une myokine bien définie, et active la voie de signalisation Akt/mTOR. Ce travail visait à étudier l'effet de la stimulation électrique dans la régulation de la production et de la sécrétion du FGF21 du muscle squelettique, par le biais de la signalisation eATP et de la voie PI3K/Akt. Nos résultats montrent que la stimulation électrique augmente à la fois les niveaux d'ARNm et de protéines (intracellulaires et sécrétées) du FGF21, dépendant d'un mécanisme de signalisation de l'ATP extracellulaire dans le muscle squelettique. En utilisant des inhibiteurs pharmacologiques, il fut démontré que la production et la sécrétion de FGF21 par le muscle nécessitent l'activation de la voie de signalisation P2YR/PI3K/Akt/mTOR. Ces résultats confirment que le muscle squelettique est une source de FGF21 dans des conditions physiologiques et dévoilent un nouveau mécanisme moléculaire de régulation de la production de FGF21 dans ce tissu. **Ces résultats**

permettront d'identifier de nouvelles cibles moléculaires pour comprendre la régulation du FGF21 dans des conditions physiologiques et pathologiques, telles que l'exercice, le vieillissement, la résistance à l'insuline et la dystrophie musculaire de Duchenne, toutes caractérisées par une altération à la fois des niveaux de FGF21 et des composants de signalisation de l'ATP. Ces données confirment que la signalisation eATP est un mécanisme pertinent pour l'expression des myokines dans les muscles squelettiques. L'article en référence propose un modèle pour la régulation de l'expression et de la sécrétion du FGF21 par la stimulation électrique, dépendant de la signalisation de l'ATP extracellulaire et de l'activation de la voie P2YR/PI3K/Akt/mTORC1 dans le muscle squelettique de la souris. La stimulation électrique est détectée par le récepteur de la dihydropyridine (CaV1.1) qui, comme nous l'avons précédemment rapporté, évoque la libération d'ATP par les cellules musculaires à travers les hémichannels Pannexin-1 (PnX1). L'eATP stimule les récepteurs P2Y (P2YR) qui activent la voie de signalisation PI3K/Akt/mTORC1 pour promouvoir l'expression et la sécrétion du FGF21.

En 2024 ce travail indique que [le polysaccharide de ginseng rouge \(RGP\) favorise la ferroptose dans les cellules cancéreuses gastriques en inhibant la voie PI3K/Akt](#) par le biais de la régulation négative de l'AQP3. Le traitement au RGP inhibe efficacement la prolifération et la viabilité des cellules AGS en fonction de la dose et induit l'apoptose. Il a induit la ferroptose dans les cellules AGS et a inhibé l'expression des protéines liées à PI3K/Akt. La surexpression de l'AQP3 a pu inverser l'effet du traitement au RGP sur la ferroptose. Des expériences de confirmation in vivo ont montré que le RGP pouvait réduire la croissance des tumeurs implantées, l'augmentation de la concentration de RGP entraînant des effets inhibiteurs plus importants sur les tumeurs. Conclusion : Le RGP pourrait avoir un potentiel thérapeutique contre la GC, en inhibant efficacement la prolifération et la viabilité des cellules AGS.

En 2025 une étude porte sur [L'abaissement du CCNB2 inhibe la tumorigenèse du cancer gastrique en régulant la voie PI3K/Akt.](#) Le cancer gastrique (CG) est un néoplasme malin avec une mortalité élevée et un pronostic sombre, caractérisé par une manifestation précoce insidieuse, une propension à la récurrence et aux métastases, et une résistance aux médicaments. Il est donc nécessaire d'explorer de nouvelles tactiques thérapeutiques pour le cancer du col de l'utérus. L'expression de la cycline B2 (CCNB2) est augmentée dans une multitude de tumeurs malignes humaines, mais les recherches sur la corrélation entre la CCNB2 et le cancer du col de l'utérus sont rares. Cette étude révèle que la CCNB2 est fortement exprimée dans les tissus humains du cancer du col de l'utérus et qu'elle est significativement corrélée à un pronostic de survie défavorable chez les patients atteints de cancer du col de l'utérus. Des essais de gain et de perte fonctionnels ont démontré que CCNB2 peut potentialiser la prolifération et la migration des cellules GC in vitro et in vivo, tandis que sa surexpression facilite le processus de transition épithélio-mésenchymateuse (EMT) des cellules GC. Les résultats du séquençage de l'ARN impliquent que CCNB2 participe à l'activation de la voie de signalisation PI3K/AKT. En outre, la surexpression de RHBDL2 peut contrecarrer l'inhibition du processus d'EMT et de la signalisation PI3K/AKT médiée par CCNB2 dans les cellules GC. **Ainsi, le ciblage de cette voie nouvellement identifiée pourrait constituer une stratégie thérapeutique potentielle pour la GC.**

En conclusion

Pour suivre l'évolution des connaissances sur **les kinases PI3K** il existe des banques de données récentes qui sont automatiquement mises à jour qui répertorient :

A) **les Kinases PI3K** avec son lot de références historiques.

B) Les principales maladies actuellement connues qui résultent d'une mutation ou d'un défaut dans la protéine considérée (avec des références associées).

Protéine : PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE, REGULATORY SUBUNIT 1; [PIK3R1](#)

Pathologies associées: AGAMMAGLOBULINEMIA 7, AUTOSOMAL RECESSIVE; [AGM7](#) ; IMMUNODEFICIENCY 36; [IMD36](#) ; [SHORT SYNDROME](#).

Protéine : PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE, CATALYTIC, ALPHA;[PI3KCA](#)

Pathologies associées: Breast cancer, somatic; CLOVE syndrome, somatic; Colorectal cancer, somatic; Cowden syndrome 5; Gastric cancer, somatic; Hepatocellular carcinoma, somatic; Keratosis, seborrheic, somatic; Nevus, epidermal, somatic; Non-small cell lung cancer, somatic; Ovarian cancer, somatic; Megalencephaly-capillary malformation-polymicrogyria syndrome, somatic.

Protéine : PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE, CATALYTIC, GAMMA; [PIK3CG](#)

Protéine : PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE, CATALYTIC, BETA;
[PIK3CB](#)**Protéine :** PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE, CATALYTIC, DELTA;
[PIK3CD](#)

Pathologies associées: ACTIVATED PI3K-DELTA SYNDROME; [APDS](#)