

SEÑALIZACIÓN CELULAR: PKC Y CÁNCER

María Teresa Coronado-Parra y Senena Corbalán-García

Dpto. Bioquímica y Biología Molecular A, Universidad de Murcia, España.

E-mail: mtcp2@um.es

Introducción

Las Proteínas Quinasas C (PKCs) son un conjunto de isoenzimas capaces de traducir un amplio rango de señales extracelulares que inducen la generación de un segundo mensajero lipídico, diacilglicerol. De esta forma, regulan una gran diversidad de eventos celulares como la supervivencia, crecimiento y proliferación, migración y apoptosis. Las alteraciones en su regulación provocan una gran cantidad de procesos fisiopatológicos, incluido el cáncer. Las PKCs saltaron a la fama hace más de tres décadas cuando se descubrió que eran los receptores intracelulares de unos compuestos derivados de plantas que poseían capacidad promotora de tumores y que se denominan ésteres de forbol. Su participación en distintas etapas de la carcinogénesis, las convierte en dianas clave para el desarrollo de nuevas estrategias o terapias anticancerígenas.

Proteínas quinasas C (PKC)

Las PKCs comprenden una familia de diez isoenzimas que están codificados por 9 genes en mamíferos. Tradicionalmente se han clasificado en tres gran-

des grupos atendiendo a su estructura primaria, y al requerimiento de distintos cofactores para la regulación de su actividad enzimática (Ohno y Nishizuka 2002). Un primer grupo incluye las PKCs clásicas o convencionales, que engloban a las isoenzimas α , β I, β II y γ , estas poseen dos copias del dominio C1 y un dominio C2 en su región reguladora. Para su activación requieren diacilglicerol o ésteres de forbol, fosfolípidos aniónicos, principalmente fosfatidilserina, fosfatidilinositol-bisfosfato e iones Ca^{2+} (Roffey, Rose et al. 2009). El segundo grupo está formado por las PKCs nuevas e incluye las isoenzimas ϵ , δ , η y θ . Son estructuralmente similares a las PKC clásicas pero el dominio C2 se sitúa en el extremo amino-terminal (Newton 2010). A diferencia de las PKC clásicas, las nPKC no necesitan de iones Ca^{2+} para activarse. El tercer grupo está formado por las PKCs atípicas que son las isoenzimas ζ y ι/λ [PKC ι (isoforma en humanos)/ PKC λ (isoforma en ratón)]. Carecen de dominio C2, tienen un C1 atípico, y no se regulan por Ca^{2+} o diacilglicerol. En su lugar, poseen un dominio PB1 que regula su interacción con otras proteínas como PAR6 (Moscat, Rennert et al. 2006) (Figura 1).

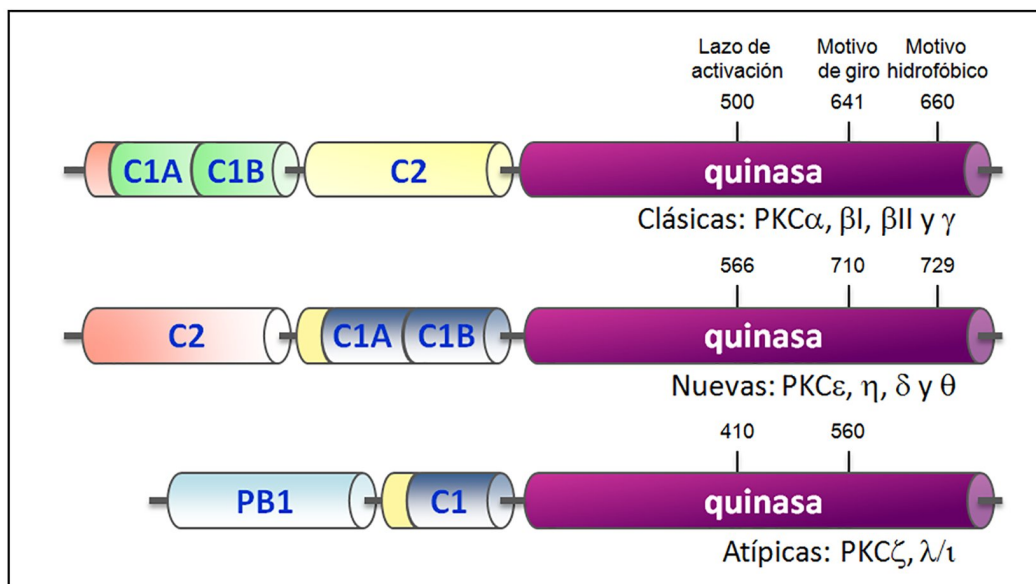


Figura 1. Representación esquemática de la estructura primaria de los isoenzimas de la PKC. Se muestran los distintos dominios que lo forman. En el extremo amino terminal se encuentra la región reguladora, con el dominio pseudosustrato, y los dominios C1 y C2, que unen diferentes cofactores según el tipo de isoenzima. El extremo carboxilo terminal, contiene la región catalítica del enzima con el dominio quinasa de unión al ATP y al sustrato. Este dominio catalítico posee además el lazo de activación, un motivo de giro y el motivo hidrofóbico que sólo desaparece en las PKC atípicas.

Tras más de 30 años de investigaciones sobre esta familia de proteínas, se ha demostrado que las PKCs están involucradas en diversas rutas de señalización celular y participan en la regulación de procesos como la proliferación, la diferenciación, la supervivencia y muerte celular programada (Yang y Kazanietz 2003). Estos hallazgos han hecho posible también la identificación de diversas alteraciones en la función de cada una de estas PKCs y que dan lugar a la aparición de diversas patologías. Los mecanismos de control de la función de estos isoenzimas no sólo se basan en sus distintas capacidades para decodificar las señales de calcio intracelulares y la generación de diferentes compuestos lipídicos en las membranas celulares; también incluyen modificaciones en la cantidad expresada de las distintas PKCs en cada uno de los compartimentos subcelulares donde realizan su función, una distribución tisular diversa, una compartimentalización intracelular mediada por adaptadores o proteínas de anclaje, y la modificación de los estados de fosforilación de éstos y de las propias PKCs. Todos estos mecanismos de control consiguen una regulación precisa de la actividad de estos enzimas de muy distintas formas, dependiendo del estímulo concreto y del contexto tisular.

Decodificación de señales lipídicas por las PKCs.

El fosfatidilinositol, es la molécula precursora de los fosfoinosítidos, y es sintetizado en el retículo

lo endoplasmático, finalmente es distribuido hasta otras membranas mediante transporte vesicular o proteínas transportadoras. Se pueden generar siete tipos de fosfoinosítidos mediante fosforilaciones reversibles en las posiciones 3, 4 y 5 del anillo inositol. Representan alrededor del 1,5 % del total de los fosfolípidos encontrados en las células eucariotas, de los cuales, el PtdIns(4)P (fosfatidilinositol-4-fosfato) y el PtdIns(4,5)P₂ (fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato) representan la mayor parte de este tipo de lípidos en las células de mamífero (Di Paolo y De Camilli 2006).

Una de las primeras rutas de señalización celular que se descubrieron, utiliza el PtdIns(4,5)P₂ como fuente de segundos mensajeros a partir de la acción de las fosfolipasas (Berridge y Irvine 1989). En estos últimos años, se ha demostrado que la acción de quinasas de fosfoinosítidos y/o fosfatasas también intervienen en la conversión del PtdIns(4,5)P₂ en favor de otras especies de fosfoinosítidos y que estas reacciones regulan otros procesos diferentes en la célula (Di Paolo y De Camilli 2006). Sin embargo, el hallazgo que demostró que la propia molécula de PtdIns(4,5)P₂ era capaz de activar determinadas rutas de señalización supuso una gran revolución en el campo ya que aparecieron una gran variedad de proteínas, incluidas las PKC clásicas, que eran capaces de reconocer esta molécula lipídica intacta (Lassing y Lindberg 1985; Ma, Cantley et al. 1998).

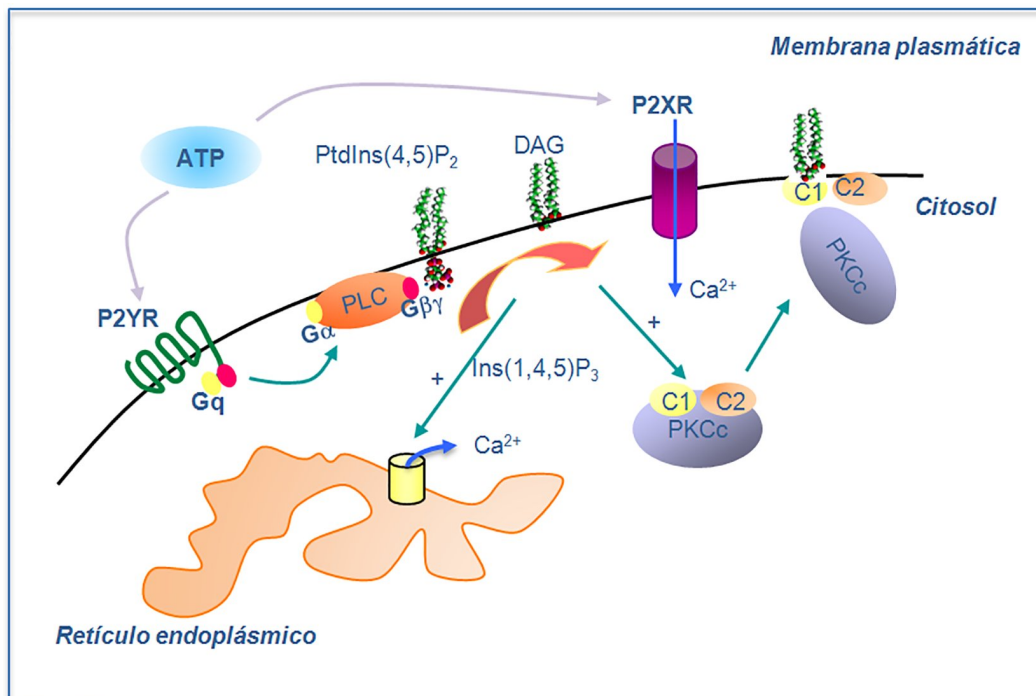


Figura 2. Esquema de transducción de señales celulares que ocurre después de estimular células PC12 con ATP extracelular. El ATP extracelular estimula dos tipos de receptores: ionotrópicos (P2X) y el metabotrópicos (P2Y). La estimulación de receptores ionotrópicos permite la apertura del canal y la posterior entrada de K⁺, Na⁺ e iones Ca²⁺ en la célula. Cuando el ATP estimula a los receptores P2Y, se produce la activación de la PLC acoplada a la activación de proteínas G, así el PtdIns(4,5)P₂ es hidrolizado a Ins(1,4,5)P₃ y DAG. El Ins(1,4,5)P₃ se une a sus receptores en el retículo endoplasmático permitiendo la liberación del Ca²⁺ de su interior. La activación de la PKC se debe principalmente a la entrada del Ca²⁺ del medio extracelular a través de los receptores P2X, y a la generación de lípidos segundos mensajeros como el diacilglicerol y el PtdIns(4,5)P₂.

Una gran variedad de hormonas y de factores de crecimiento pueden provocar la hidrólisis del PtdIns(4,5)P₂ a través de la fosfolipasa C (PLC). Esta reacción produce la liberación de segundos mensajeros como el IP₃ (inositol 1,4,5-trisfosfato) y el DAG (diacilglicerol) ocasionando la liberación del Ca²⁺ de los compartimentos intracelulares y la activación de enzimas de la familia PKC clásicas y nuevas (Figura 2). Recientemente se ha demostrado que la molécula de PtdIns(4,5)P₂ también actúa como segundo mensajero directo activando a las PKC clásicas a través de su dominio C2 (Figura 3) (Corbalán-García, García-García et al. 2003; Marín-Vicente, Gómez-Fernández et al. 2005; Marín-Vicente, Nicolás et al. 2008).

Cuando la PKC está en estado inactivo, se encuentra plegada e inhibida por la región del pseudosustrato que bloquea la zona de unión de sustrato en el dominio catalítico (Figura 2). La activación de la PKC tiene lugar por acción de los segundos mensajeros y/o unión de efectores alostéricos al dominio regulador, y normalmente tiene lugar en la membrana (Figura 3). Esta interacción con membranas hace que el dominio pseudosustrato se separe del catalítico, dejando así a la quinasa preparada para acceder y fosforilar a sus diferentes sustratos. Todas estas características convierten a las PKCs en un nudo central para el control espacio-temporal de una gran cantidad de señales en la célula (Rosse, Linch et al. 2010).

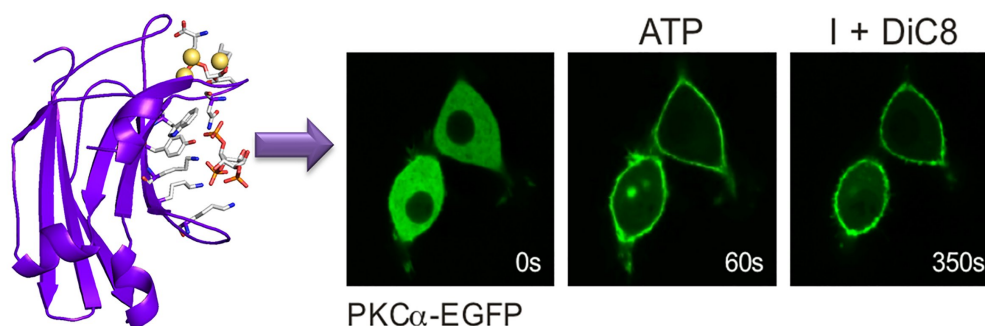


Figura 3. Estructura del dominio C2 de la PKC unida al PtdIns(4,5)P₂ (izquierda) y mecanismo de localización en la membrana detectado mediante microscopía confocal de célula viva y fusión de proteína verde fluorescente GFP. El complejo ternario del dominio C2 de la PKC α unido a Ca²⁺, fosfatidilserina y a PtdIns(4,5)P₂ (izquierda). Imágenes de microscopía confocal de células PC12 expresando PKC α -EGFP y estimuladas con ATP (derecha). La imagen de la izquierda y la del centro corresponden a los tiempos 0 y 60 s después de la estimulación con ATP. Además las células fueron estimuladas con ionomicina y diacilglicerol (imagen derecha) 300 s después.

El papel de las PKCs en procesos patológicos

Un gran número de trabajos de investigación han determinado que las diferentes isoenzimas de la familia PKC están involucradas en patologías como el cáncer, diabetes, isquemia cardíaca, patologías cardíacas agudas y crónicas, fallo cardíaco, enfermedades de pulmón y riñón, diversas patologías dermatológicas como la psoriasis, así como enfermedades autoinmunes (Mochly-Rosen, Das et al. 2012). También se ha observado un incremento en la activación de las PKCs en patologías psiquiátricas como los desórdenes bipolares, la enfermedad de Parkinson, la demencia y la enfermedad de Alzheimer (Mochly-Rosen, Das et al. 2012). El mecanismo molecular que conduce al estado patológico no está bien caracterizado todavía, pero la mayoría de los resultados apuntan a que es debido normalmente a alteraciones de su localización subcelular, de los niveles de expresión y de las proporciones de enzima en estado activado e inactivado.

Los estudios de expresión génica realizados de-

muestran que las 9 isoenzimas se expresan de forma muy ubicua en los distintos tejidos y en todas las etapas del desarrollo. Para complicar más el estudio, se ha detectado que varias isoenzimas se expresan en el mismo tejido o línea celular, y que a veces, juegan papeles contradictorios en la misma célula dependiendo del tipo de estimulación que ésta reciba (Basu y Pal 2010).

Todas estas características han hecho que el desarrollo de activadores e inhibidores específicos para las PKCs sea un objetivo prioritario para los campos de la industria farmacéutica y de la investigación básica. Los esfuerzos para encontrar moduladores selectivos han sido enormes y se han enfocado a todo tipo de estrategias. Esto ha incluido el desarrollo de inhibidores competitivos del sitio del ATP en el dominio catalítico de la quinasa, inhibidores solubles del dominio C1 que mimetizan al diacilglicerol y péptidos que bloquean interacciones proteína-proteína que son claves en los procesos de señalización celular (Wu-Zhang y Newton 2013).

PKC y cáncer

La primera evidencia decisiva que puso a las PKCs en el punto de mira en la investigación oncológica fue su identificación como dianas de los ésteres de forbol, unos compuestos naturales derivados de plantas con actividad promotora de tumores (Castagna, Takai et al. 1982). Anteriormente se había descubierto que el diacilglicerol era el lípido bioactivo natural generado en la membrana celular que era capaz de activar a estos isoenzimas de PKC (Takai, Kishimoto et al. 1979). La demostración de que el diacilglicerol y el éster de forbol competían por el mismo sitio de unión (dominio C1) y la consecuente activación de la PKC, representó la primera evidencia de que un lípido bioactivo podía modular la actividad de una quinasa relacionada con la carcinogénesis (Sharkey, Leach et al. 1984). Actualmente existe un gran conjunto de evidencias que implican a la familia de las PKCs de un modo incuestionable en la generación de tumores y en la metástasis. Cada isoenzima de la PKC contribuye de forma individual al desarrollo de un determinado tipo de cáncer y a su evolución.

Las primeras investigaciones demostraron que las PKCs cooperaban con los oncogenes Ras, Myc y Fos en la transformación tumoral (Dotto, Parada et al. 1985; Lacal, Fleming et al. 1987; Borner, Ueffing et al. 1995) y esto las colocó en un lugar central en las rutas de señalización celular en cáncer. Estudiando la alteración de la expresión en diferentes cánceres humanos y usando modelos *in vivo* e *in vitro* de sobre- y sub-expresión de las diferentes isoenzimas se han conseguido logros notables en el conocimiento del funcionamiento a nivel molecular de algunas de ellas, particularmente en el caso de las clásicas (cPKCs): α , β II, las nuevas (nPKCs) δ y ϵ , y las atípicas ζ e ι . Sin embargo, existen todavía muchas cuestiones por resolver, sobre todo las derivadas de los comportamientos, incluso contradictorios, de algunos isoenzimas dependiendo del contexto celular en el que se encuentren.

En las isoenzimas clásicas, se ha descrito que una activación de la PKC produce un aumento de la motilidad celular asociado a un aumento de la capacidad invasiva en cánceres de próstata, endometrio, vejiga urinaria e hígado. Esta activación de la PKC puede deberse a la parada del ciclo celular en la fase G1 que está asociada a la activación de ERK y a la inhibición de las quinasas dependientes de ciclinas p21 y p27. Por el contrario, en cánceres de mama se puede encontrar actividad aumentada o disminuida dependiendo del tipo de cáncer. En los casos donde aumenta su actividad promueve la capacidad invasiva de estas células de cáncer de mama en colaboración con la sobreexpresión del receptor ErbB2 (Tan, Li et al. 2006).

Existen dos isoformas de la PKC β : β I y β II que están relacionadas con el crecimiento celular, la apoptosis y la transformación celular de un modo independiente. La isoforma I actúa como mediador para la

resistencia a la quimioterapia en el cáncer gástrico. En cambio, la isoforma II tiene un papel hiperproliferativo en la carcinogénesis de colon en ratones transgénicos (Murray, Davidson et al. 1999). Además, la PKC β I parece tener un efecto anti-apoptótico en las células de leucemia humanas. La unión del ligando al receptor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGFR) activa las PKC β I y II, y estas, a su vez, activan a Akt y a GSK-3 β resultando en la transcripción de VEGF (Suzuma, Takahara et al. 2002). Los mecanismos a través de los cuales las isoenzimas de las PKCs se relacionan con los procesos apoptóticos son numerosos e incluyen la interacción con la familia Bcl/Bax, la ruta PI3K/Akt o la inactivación mediante fosforilación de GSK-3 β .

El caso de las PKC nuevas ϵ y δ es uno de los ejemplos más claros del papel contradictorio, que a veces juegan en la supervivencia y apoptosis. Existen muchos estudios que demuestran una conexión entre la PKC ϵ y fenómenos relacionados con la supervivencia celular, e inversamente, entre PKC δ y la muerte celular programada (Griner y Kazanietz 2007). Se ha demostrado que la PKC activa rutas de señalización como la PI3K-Akt, la formación del complejo BRAF-S6K2, la sobreexpresión de proteínas anti-apoptóticas y el aumento de la dependencia de integrina β 1, todas ellas encaminadas hacia la activación de la supervivencia celular (Okhrimenko, Lu et al. 2005; Pardo, Wellbrock et al. 2006). Además, activa rutas de señalización proliferativas como la de RAF-MEK-ERK, ciclinas D1 y E y fosforilación de Rb (Gillespie, Zhang et al. 2005). Esta isoenzima se detecta sobreexpresada en muchos cánceres de vejiga, próstata, cerebro y mama. Por el contrario, la PKC δ activa fenómenos apoptóticos como el aumento del citocromo c, la secreción de factores de muerte celular, la activación de la ruta de JNK y p38, caspasas 3 y 8, STAT1, p53 y lamin B, entre otras (Li, Lorenzo et al. 1999; Humphries, Limesand et al. 2006). Además, interviene en la inhibición de las ciclinas A, D y E y la hipofosforilación de Rb (Akakura, Nochajski et al. 2010; Hernández-Maqueda, Luna-Ulloa et al. 2013). Su expresión está disminuida en cánceres de vejiga, cerebro y carcinomas de células escamosas, sugiriendo todo ello una función supresora de tumores para este isoenzima.

Las PKC atípicas están involucradas en la regulación de la migración e invasión de células cancerígenas. Por ejemplo, se ha encontrado que fosforilan la proteína RhoGDI-1 con la consecuente activación de las RhoGTPasas y aumento de la capacidad de migración de la célula (Kuribayashi, Nakamura et al. 2007). Se ha descrito que las isoenzimas de este subgrupo están sobreexpresadas en cáncer de mama, astrocitomas y próstata (Xiao, Yin et al. 2005; Guo, Ma et al. 2009).

Conclusiones

La indudable participación de las PKCs en todos los procesos de la carcinogénesis: proliferación, angiogénesis, invasión y metástasis, les hace seguir siendo una diana muy atractiva para el desarrollo de fármacos. Como se ha expuesto brevemente en este trabajo, la complejidad de las rutas de señalización en las que intervienen las PKCs requiere todavía un esfuerzo muy grande de investigación para conseguir una completa comprensión de todos los mecanismos moleculares que dan lugar a los distintos fenómenos patológicos observados. Esto nos permitirá poder mejorar los inhibidores ya existentes y diseñar otros nuevos que nos faciliten el uso de las PKCs como dianas en ensayos clínicos. Sin duda, el gran avance tecnológico al que estamos atendiendo en nuestros días, con las nuevas técnicas de edición y supresión de genes, la microscopía confocal de superresolución y molécula única, junto a las técnicas de cribado masivo de genómica y proteómica nos facilitarán la obtención de esta información específica y permitirán el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que puedan aprovechar la existencia ubicua y multifuncional de las PKCs en el entorno celular, sirviendo así como una herramienta de gran utilidad en el control de los mecanismos de generación y expansión del proceso oncogénico.

Bibliografía

- Akakura, S., P. Nochajski, et al. (2010). Rb-dependent cellular senescence, multinucleation and susceptibility to oncogenic transformation through PKC scaffolding by SSeCKS/AKAP12. *Cell Cycle* 9(23): 4656-4665.
- Basu, A. y D. Pal (2010). "Two faces of protein kinase C: the contrasting roles of PKC in cell survival and cell death." *ScientificWorldJournal* 10: 2272-2284.
- Berridge, M. J. y R. F. Irvine (1989). Inositol phosphates and cell signalling. *Nature* 341(6239): 197-205.
- Borner, C., M. Ueffing, et al. (1995). "Two closely related isoforms of protein kinase C produce reciprocal effects on the growth of rat fibroblasts. Possible molecular mechanisms." *J Biol Chem* 270(1): 78-86.
- Castagna, M., Y. Takai, et al. (1982). "Direct activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase by tumor-promoting phorbol esters." *J Biol Chem* 257(13): 7847-7851.
- Corbalán-García, S., J. García-García, et al. (2003). A new phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate-binding site located in the C2 domain of protein kinase C α . *J Biol Chem* 278(7): 4972-4980.
- Di Paolo, G. y P. De Camilli (2006). "Phosphoinositides in cell regulation and membrane dynamics." *Nature* 443(7112): 651-657.
- Dotto, G. P., L. F. Parada, et al. (1985). "Specific growth response of ras-transformed embryo fibroblasts to tumour promoters." *Nature* 318(6045): 472-475.
- Gillespie, S., X. D. Zhang, et al. (2005). "Variable expression of protein kinase C epsilon in human melanoma cells regulates sensitivity to TRAIL-induced apoptosis." *Mol Cancer Ther* 4(4): 668-676.
- Griner, E. M. y M. G. Kazanietz (2007). "Protein kinase C and other diacylglycerol effectors in cancer." *Nat Rev Cancer* 7(4): 281-294.
- Guo, H., Y. Ma, et al. (2009). "Pivotal Advance: PKC ζ is required for migration of macrophages." *J Leukoc Biol* 85(6): 911-918.
- Hernández-Maqueda, J. G., L. B. Luna-Ulloa, et al. (2013). "Protein kinase C delta negatively modulates canonical Wnt pathway and cell proliferation in colon tumor cell lines." *PLoS One* 8(3): e58540.
- Humphries, M. J., K. H. Limesand, et al. (2006). "Suppression of apoptosis in the protein kinase Cdelta null mouse in vivo." *J Biol Chem* 281(14): 9728-9737.
- Kuribayashi, K., K. Nakamura, et al. (2007). Essential role of protein kinase C zeta in transducing a motility signal induced by superoxide and a chemotactic peptide, fMLP." *J Cell Biol* 176(7): 1049-1060.
- Lacal, J. C., T. P. Fleming, et al. (1987). Involvement of functional protein kinase C in the mitogenic response to the H-ras oncogene product." *Mol Cell Biol* 7(11): 4146-4149.
- Lassing, I. y U. Lindberg (1985). "Specific interaction between phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate and profilactin." *Nature* 314(6010): 472-474.
- Li, L., P. S. Lorenzo, et al. (1999). "Protein kinase Cdelta targets mitochondria, alters mitochondrial membrane potential, and induces apoptosis in normal and neoplastic keratinocytes when overexpressed by an adenoviral vector." *Mol Cell Biol* 19(12): 8547-8558.
- Ma, L., L. C. Cantley, et al. (1998). Corequirement of specific phosphoinositides and small GTP-binding protein Cdc42 in inducing actin assembly in Xenopus egg extracts." *J Cell Biol* 140(5): 1125-1136.

- Marín-Vicente, C., J. C. Gómez-Fernández, et al. (2005). "The ATP-dependent membrane localization of protein kinase C α is regulated by Ca²⁺ influx and phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate in differentiated PC12 cells." *Mol Biol Cell* 16(6): 2848-2861.
- Marín-Vicente, C., F. E. Nicolás, et al. (2008). "The PtdIns(4,5)P₂ ligand itself influences the localization of PKC α in the plasma membrane of intact living cells." *J Mol Biol* 377(4): 1038-1052.
- Mochly-Rosen, D., K. Das, et al. (2012). "Protein kinase C, an elusive therapeutic target?" *Nat Rev Drug Discov* 11(12): 937-957.
- Moscat, J., P. Rennert, et al. (2006). "PKC ζ at the crossroad of NF- κ B and Jak1/Stat6 signaling pathways." *Cell Death Differ* 13(5): 702-711.
- Murray, N. R., L. A. Davidson, et al. (1999). "Overexpression of protein kinase C β II induces colonic hyperproliferation and increased sensitivity to colon carcinogenesis." *J Cell Biol* 145(4): 699-711.
- Newton, A. C. (2010). "Protein kinase C: poised to signal." *Am J Physiol Endocrinol Metab* 298(3): E395-402.
- Ohno, S. y Y. Nishizuka (2002). "Protein kinase C isotypes and their specific functions: prologue." *J Biochem* 132(4): 509-511.
- Okhrimenko, H., W. Lu, et al. (2005). "Protein kinase C- ϵ regulates the apoptosis and survival of glioma cells." *Cancer Res* 65(16): 7301-7309.
- Pardo, O. E., C. Wellbrock, et al. (2006). "FGF-2 protects small cell lung cancer cells from apoptosis through a complex involving PKC ϵ , B-Raf and S6K2." *EMBO J* 25(13): 3078-3088.
- Roffey, J., C. Rosse, et al. (2009). "Protein kinase C intervention: the state of play." *Curr Opin Cell Biol* 21(2): 268-279.
- Rosse, C., M. Linch, et al. (2010). "PKC and the control of localized signal dynamics." *Nat Rev Mol Cell Biol* 11(2): 103-112.
- Sharkey, N. A., K. L. Leach, et al. (1984). "Competitive inhibition by diacylglycerol of specific phorbol ester binding." *Proc Natl Acad Sci U S A* 81(2): 607-610.
- Suzuma, K., N. Takahara, et al. (2002). "Characterization of protein kinase C β isoform's action on retinoblastoma protein phosphorylation, vascular endothelial growth factor-induced endothelial cell proliferation, and retinal neovascularization." *Proc Natl Acad Sci U S A* 99(2): 721-726.
- Takai, Y., A. Kishimoto, et al. (1979). "Unsaturated diacylglycerol as a possible messenger for the activation of calcium-activated, phospholipid-dependent protein kinase system." *Biochem Biophys Res Commun* 91(4): 1218-1224.
- Tan, M., P. Li, et al. (2006). "Upregulation and activation of PKC α by ErbB2 through Src promotes breast cancer cell invasion that can be blocked by combined treatment with PKC α and Src inhibitors." *Oncogene* 25(23): 3286-3295.
- Wu-Zhang, A. X. y A. C. Newton (2013). "Protein kinase C pharmacology: refining the toolbox." *Biochem J* 452(2): 195-209.
- Xiao, A., C. Yin, et al. (2005). "Somatic induction of Pten loss in a preclinical astrocytoma model reveals major roles in disease progression and avenues for target discovery and validation." *Cancer Res* 65(12): 5172-5180.
- Yang, C. y M. G. Kazanietz (2003). "Divergence and complexities in DAG signaling: looking beyond PKC." *Trends Pharmacol Sci* 24(11): 602-608.

Lista de abreviaturas

- PKCs: Proteínas quinasas C
- PAR6: Proteína homóloga a defectuosa en la partición 6
- PtdIns(4)P: Fosfatidilinositol-4-fosfato
- PtdIns(4,5)P₂: Fosfatidilinositol (4,5) bisfosfato
- PLC: Fosfolipasa C
- Ins(1,4,5)P₃: Inositol 1, 4,5 trisfosfato
- DAG: Diacilglicerol
- Ras: GTPasa del virus del sarcoma murino
- Myc: Factor de transcripción de mielocitomatosis de pollo.
- Fos: proteína oncogénica viral de osteosarcoma murino
- ERK: Quinasa regulada por señales extracelulares
- ErbB2R: Receptor tirosina quinasa de ErbB2.
- VEGFR: Receptor del factor de crecimiento endotelial vascular
- Akt: Serina/treonina quinasa B.
- GSK-3 β : Glucógeno sintasa quinasa 3 β
- VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular
- Bcl2: Regulador de la apoptosis bcl2.
- Bax: proteína homóloga a bcl2.

- PI3K: Fosfoinosítido-3-quinasa
 - BRAF: Serina/treonina quinasa de B-RAF
 - S6K2: Proteína quinasa S6 ribosómica 2.
 - RAF: Serina/treonina quinasa RAF.
 - MEK: Serina/treonina quinasa específica de mitosis.
- Rb: Proteína asociada a retinoblastoma
 - JNK: Proteína quinasa activada por mitógeno 10
 - p38: Serina/treonina quinasa p38
 - p53: Antígeno de tumor celular p53
 - STAT1: Transductor de señal y factor de transcripción 1- β