



REVISION DE LA LITERATURA

Miransertib y la vía PI3K/AKT: un enfoque terapéutico emergente para el Síndrome de Proteus

Rodrigo Olivas , Gael Pérez , Javier Peón 

Universidad Marista, Mérida, México.

Recibido: 27 de noviembre de 2025 / Aceptado: 6 de diciembre de 2025 / Publicado: 31 de diciembre de 2025

© Infomedic International 2025. Artículo publicado con Acceso Abierto.



Resumen

Introducción: El síndrome de Proteus es un trastorno raro caracterizado por sobrecrecimiento tisular progresivo asociado a una activación anormal de la vía PI3K/AKT debida a mutaciones en AKT1, para el cual las opciones terapéuticas actuales son limitadas. Miransertib, un inhibidor selectivo de AKT, ha surgido como una alternativa potencial al bloquear la actividad anormalmente elevada de AKT1, mecanismo clave en la proliferación celular desregulada que caracteriza esta enfermedad. **Objetivo:** Describir la evolución clínica, radiológica y funcional de pacientes con síndrome de Proteus tratados con miransertib, evaluando su impacto sobre el crecimiento de las lesiones, la movilidad y la sintomatología asociada. **Casos clínicos:** Se presentan cuatro pacientes con síndrome de Proteus, incluyendo niños, adolescentes y adultos jóvenes, con manifestaciones clínicas variables como nevos de tejido conectivo cerebriforme, sobrecrecimiento óseo, dolor musculoesquelético, limitación funcional y, en un caso, enfermedad neoplásica asociada, tratados con esquemas de dosificación individualizados de miransertib y seguimiento clínico, funcional e imagenológico. **Resultados:** El tratamiento con miransertib se asoció con una desaceleración del crecimiento de las lesiones y, en algunos casos, con reducción de su tamaño, así como mejoría de la movilidad articular, disminución del dolor y estabilización de complicaciones pulmonares y óseas. En un caso se documentó una respuesta tumoral parcial con resolución de ascitis, implantes peritoneales y trombosis portal, alcanzando remisión clínica completa tras seguimiento prolongado, con efectos adversos en general leves y manejables. **Conclusión:** La inhibición selectiva de la vía PI3K/AKT mediante miransertib parece desacelerar el crecimiento de las lesiones y mejorar la función y la calidad de vida en pacientes con síndrome de Proteus, apoyando el potencial terapéutico de los inhibidores de AKT, aunque se requieren estudios a largo plazo, con mayor número de pacientes, evaluación de combinaciones terapéuticas e identificación de biomarcadores predictivos para confirmar su seguridad, eficacia sostenida y avanzar hacia una medicina personalizada.

Autor correspondiente

Rodrigo Olivas

Email

rodrigoantonioolivasramos@gmail.com

Palabras clave: Síndrome de Proteus, inhibición de AKT, Miransertib.

Aspectos bioéticos: Los autores declaran que se solicitó el consentimiento informado a los participantes. Los autores declaran que se cumplieron las normas institucionales de ética.

Financiamiento: Los autores declaran que no hubo financiamiento externo para este trabajo.

Licencia y distribución: Publicado por Infomedic International bajo Licencia Creative Commons (CC BY-NC-ND).

DOI: <https://doi.org/10.37980/im.journal.ggcl.es.20252747>

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Proteus es un síndrome poco frecuente que se caracteriza por un crecimiento desproporcionado de las extremidades, hamartomas múltiples y malformaciones vasculares. Los nevos de tejido conectivo cerebriformes, también llamados hiperplasia plantar cerebriforme, están presentes en la mayoría de los pacientes y son la característica principal del síndrome. Si están presentes, incluso de forma aislada, pueden considerarse un signo patognomónico. El síndrome podría estar asociado a un mosaicismismo con una mutación activadora somática en el gen AKT1, ubicado en el cromosoma 14q32.3. Varias mutaciones alélicas ocurren en el locus del gen responsable del síndrome de Proteus, que desencadena el sobrecrecimiento del tejido somático.

Este síndrome está poco descrito y su prevalencia estimada oscila entre 1:1.000.000 y 1:10.000.000 de habitantes. Se han descrito menos de 100 casos en la literatura (Biesecker, et al., 2020). Su rara aparición justifica este informe (Soriano et al., 2017). En esta revisión literaria se presentan varios casos confirmados de la enfermedad.

Descripción de la vía PI3K/AKT 1 en pacientes con síndrome de Proteus

El síndrome de Proteus está relacionado a una desregulación de la vía PI3K-AKT. Por un lado, la proteína PI3K es fosforilada activa activación transcripcional del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y la expresión del factor 1 α inductor de hipoxia (HIF1 α) la angiogénesis, el crecimiento, la senescencia y demás procesos, a través de mecanismos moleculares (**Ver figura 1 y 2**) (Pinzón C, Serrano M, Sanabria M, 2009).

El gen AKT codifica una proteína que participa en la regulación del crecimiento, división (proliferación) y muerte de las células. Este gen codifica a la proteína AKT que fosforila a los inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas (CKI) p21CIP1/WAF1 y p27KIP1 que se transloca al citoplasma y son degradados. Las proteínas CKI tienen un efecto antiproliferativo, por lo tanto al ser degradadas se desregula la proliferación celular ya que aumenta. Además la proteína AKT inhibe por fosforilación a la quinasas glucógeno sintetasa-3 (GSK3) que afecta el metabolismo de la glucosa.

En pacientes con síndrome de Proteus que presentan una mutación en AKT1 en forma de mosaicismo somático (c. 49G>A, p.Glu17Lys) lo que ocasiona una que AKT o PDK, esté siempre activa, de este modo se afecta la regulación de los procesos en el organismo ya que hay sobreproducción de factores de transcripción y aumenta las tasas de crecimiento celular, por lo que las células continúan dividiéndose sin que mueran, involucrados. El aumento de la proliferación celular en algunos tejidos y órganos resulta en las características del síndrome como el crecimiento anormal y el riesgo aumentado de desarrollar tumores (National Institutes of Health, 2017).

Descripción del mecanismo de acción del miransertib sobre la vía PI3K/AKT

El fármaco miransertib se une al sitio alostérico de la proteína AKT que interfiere en su activación y evita su fosforilación, por lo tanto reduce la señalización en el resto de la cascada de la vía PI3K/AKT. Este fármaco va a inhibir tanto la forma activa de AKT como su forma inactiva, logrando así detener su activación y reducir la fosforilación de proteínas involucradas en el crecimiento celular en pacientes con síndrome de Proteus.

De igual manera, este bloqueo de AKT favorecerá a la apoptosis y a evitar la retroalimentación positiva de PI3K.

En el caso del síndrome de Proteus esta disminución de actividad mostró eficacia en la reducción del avance del crecimiento excesivo y mejoramiento de los síntomas.

Figura 1. Trastornos de la vía de señalización mTORC1.

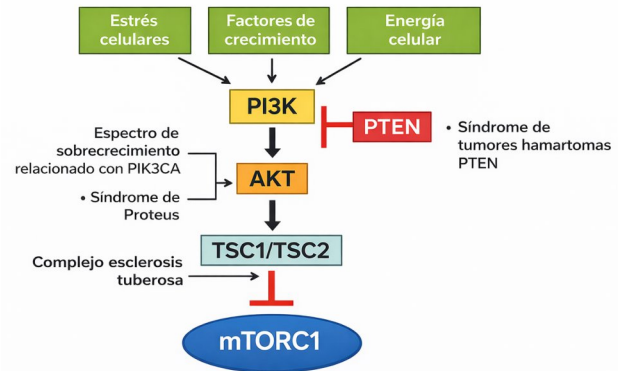
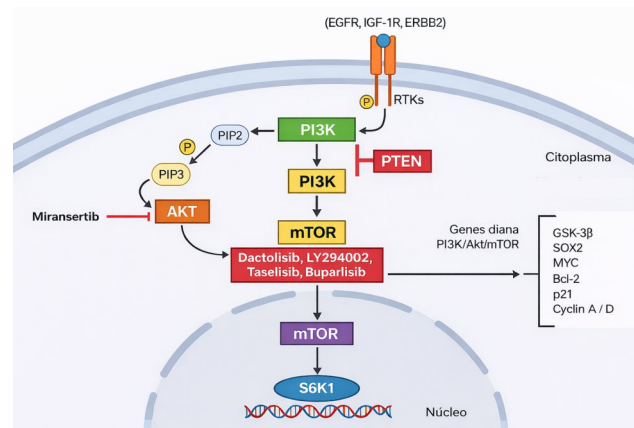


Figure 2. La cascada de señalización PI3K/Akt/mTOR.



Descripción del tratamiento con miransertib en pacientes con síndrome de Proteus

Caso 1

En el primer ensayo clínico se aplicó una dosis diaria de 5 mg en un grupo compuesto por seis pacientes: tres adultos y tres niños, durante el transcurso de un año. A lo largo de este periodo, se observó una reducción en el tamaño de las lesiones, destacando que en dos de los pacientes se registró una disminución significativa en el tamaño del tejido conectivo con características cerebriformes. Además, se pudo evidenciar una estabilización en el crecimiento excesivo de los tejidos en todos los pacientes tratados, lo que sugiere una respuesta positiva al tratamiento en términos de control del desarrollo de las lesiones. Esto fue determinado por asesoramiento cualitativo y por medio de evaluaciones visuales, mostrando las diferencias entre los diferentes ritmos de crecimiento de CCTN.

Caso 2

En el segundo ensayo, se trató a un paciente masculino de 20 años. Tras la evaluación inicial, se inició un tratamiento no ciego con miransertib, administrando una dosis oral diaria de 10 mg (aproximadamente 5 mg/m²/día). Es-

ta dosis se incrementó progresivamente, alcanzando 30 mg por día (15 mg/m²/día) y, después de tres meses de tratamiento, se ajustó a 50 mg diarios (25 mg/m²/día).

Después de 11 meses de tratamiento, se observó una mejora en el bienestar general del paciente según el IPI. Hubo una mayor movilidad en el tobillo, la columna vertebral y las manos, además de una disminución subjetiva del crecimiento excesivo del hueso facial derecho. Asimismo, se reportó una reducción en las áreas afectadas por nevos de tejido conectivo cerebriiforme en las plantas de los pies. Los resultados de las resonancias magnéticas de cuerpo entero mostraron estabilidad, sin evidencia de progresión aparente de la enfermedad. Hubo una reducción total del 14 al 17% en el área de crecimiento de CCTN.

Caso 3

El individuo es un hombre de 18 años que ha participado en el Estudio de la Historia Natural del Síndrome de Proteus (Clinicaltrials.gov NCT00001403) desde que tenía 6 años y se inscribió en el estudio farmacodinámico cuando tenía 13 años. Cuando se inscribió en el estudio de fase 1 (Clinicaltrials.gov NCT02594215), tenía antecedentes de discrepancia en la longitud de las piernas que requirió múltiples cirugías, CCTN plantar bilateral, dolor musculoesquelético en la espalda baja y las extremidades inferiores, eczema, alergias estacionales, anemia por deficiencia de hierro y síndrome del intestino irritable. La variante en mosaico en AKT1 c.49G > A, p.(Glu17Lys) estaba presente en fibroblastos cultivados de una biopsia de piel afectada.

Tras completar las 48 semanas de tratamiento con miransertib planificadas originalmente como parte del estudio de fase 1, el paciente expresó su deseo de continuar con el tratamiento debido a la mejoría del dolor y la desaceleración del crecimiento de los CCTN. Se modificó el protocolo para proporcionar un uso continuado de miransertib con el objetivo de evaluar la seguridad a largo plazo y la durabilidad de la respuesta (es decir, la disminución continua del dolor y la desaceleración del crecimiento de los CCTN).

Se hizo una pausa de 9 meses antes de reanudar el tratamiento con miransertib a una dosis de 5 mg/m² una vez al día. Sobre la base de la demostración de la seguridad con dosis de 15 mg/m² y 25 mg/m² diarias de un programa de acceso ampliado patrocinado por la industria y una disminución percibida del efecto, se aumentó la dosis a 10 mg/m² al día 16 semanas después de reanudar el tratamiento con miransertib. La magnitud de la escalada de dosis, duplicando la exposición diaria al fármaco, se seleccionó para minimizar el potencial de eventos adversos y se basó en el nivel de dosis del diseño original del estudio 3 + 3 del ensayo de fase 1. A la fecha de publicación del artículo, continúa tomando 10 mg/m² (20 mg por dosis) diariamente.

El individuo tiene CCTN plantar bilateral. El pie izquierdo está más gravemente afectado que el derecho. Antes de comenzar con miransertib, el CCTN izquierdo afectaba el 39,2% de la superficie plantar izquierda y el CCTN derecho afectaba el 9,5% de la superficie plantar derecha. Después de 48 semanas de tratamiento, el CCTN izquierdo afectaba el 40,3% de la superficie plantar izquierda y el CCTN derecho afectaba el 10,5% de la superficie plantar derecha. Cinco años después de iniciar el tratamiento con miransertib, el CCTN izquierdo afecta el 44,6% de la superficie plantar izquierda y el CCTN derecho afecta el 15,2% de la superficie plantar derecha. El aumento anual en el porcentaje de la superficie plantar afectada por CCTN durante los 7 años previos al tratamiento con miransertib fue del 5,3% y del 4,8% en el lado izquierdo y derecho, respectivamente. El aumento anual en el porcentaje de la superficie plantar afectada por CCTN durante los 5 años posteriores al inicio del tratamiento con miransertib fue del 1,2% y del 1,2% en el lado izquierdo y derecho, respectivamente.

Caso 4

En este caso se trató a un paciente femenino de 17 años, en el cual se inició tratamiento con Miransertib a los 15 años de edad, con un diagnóstico de síndrome de Proteus poco tiempo después del nacimiento debido a un crecimiento excesivo en las manos, resultando en múltiples intervenciones quirúrgicas, las cuales traerán consigo amputación de dedos en ambas manos, fusión de las vértebras cervicales, confinado a la paciente a estar en silla de ruedas a la edad de 10 años.

A los 13 años se le sometió a salpingooforectomía bilateral, histerectomía y estadificación peritoneal por un carcinoma seroso de bajo grado del ovario, lo que sugirió un tumor seroso ovárico limítrofe, reportándose 20 meses posteriores a la intervención una recurrencia pélvica asociada con ascitis pélvica y trombosis parcial del segmento extrahepático de la vena porta.

Por las posibles complicaciones no se optó por una intervención quirúrgica a pesar de la relevancia y problemática de la vena porta, aunado a esto, por la presencia de la trombosis, no se recomendó quimioterapia ni terapia hormonal con un inhibidor de la aromatasa.

Debido a la falta de tratamientos reales, se optó por usar tratamientos experimentales, siendo el Miransertib el fármaco elegido para esta paciente. Antes del inicio del tratamiento se le realizó una tomografía computarizada (TC) donde se reveló la presencia de una masa neoplásica secundaria en la pelvis (suma de los diámetros: 52 mm) y múltiples implantes peritoneales con ascitis de volumen moderado.

Se inició tratamiento a los 15 años con 5 meses de edad, en una dosis inicial de 50 mg/día durante 5 días y 9 días de descanso cada 2 semanas. No se reportaron efectos secundarios durante las primeras 4 semanas. En la semana 5 se incrementó la dosis a 100 mg diarios durante 5 días y con descanso de 5 días, cada dos semanas.

Se realizó la primera evaluación de la enfermedad posterior a los 2 meses de iniciar el tratamiento, la cual mostró la resolución de ascitis y una disminución significativa de CA-125 (38 U/mL), con enfermedad medible estable. CA-125 se normalizó a las 12 semanas.

Posteriormente, durante la semana 24 se le realizó una TC, lo cual mostró una respuesta parcial (RP) según los criterios RECIST 1.1, con una reducción significativa del tamaño de la masa pélvica (suma de los diámetros: 39,2 mm), resolución de los implantes peritoneales y resolución completa de la trombosis de la vena porta.

Una tomografía computarizada a los 12 y 19 meses de tratamiento confirmó la PR en curso con un volumen de masa pélvica residual de 16,7 ml y 6,6 ml, respectivamente. En el último seguimiento realizado a los 22 meses de tratamiento, la tomografía computarizada mostró una remisión clínica completa de la lesión secundaria.

La paciente informó una reducción de los pliegues plantares del CCNT de la planta del pie izquierdo, un aumento en el rango de movimiento en las extremidades anteriores y las articulaciones (manos, columna y rodillas), y esta observación fue confirmada por los médicos que la atendían durante las visitas regulares.

Además, la paciente informó una disminución del dolor en la columna, las manos y los pies. Por último, pudo moverse sin ayuda desde la silla de ruedas a la cama y acostarse en posición supina. Las imágenes que muestran las lesiones de sobrecrecimiento durante el tratamiento general (manos y pies).

Los resultados de nuestro estudio indican que miransertib, un inhibidor de AKT reduce el tamaño y crecimiento de ciertas lesiones, particularmente en tejidos con sobrecrecimiento excesivo, y produjo mejoras en la movilidad en la mayoría de los pacientes. Se observó, en particular, una disminución del crecimiento de CCTN y una reducción de manifestaciones cutáneas típicas, como los pliegues plantares atípicos. Además, se reportaron beneficios en la reducción del dolor y en la estabilidad de las condiciones pulmonares y óseas.

Los datos sugieren una estabilización en la progresión del crecimiento anormal en pacientes, lo que resalta el impacto de la inhibición de AKT sobre la vía PI3K/AKT, blo-

queando la actividad atípica que caracteriza el síndrome de Proteus.

Al comparar estos hallazgos con investigaciones previas, los resultados apoyan el efecto de los inhibidores de AKT. Estudios anteriores han demostrado que miransertib puede desacelerar el crecimiento de ciertas lesiones, hallazgo que es consistente con el análisis de los ensayos clínicos.

Se reportaron efectos secundarios leves, como fatiga, náuseas y dolor de cabeza. También ocurrieron eventos adversos, entre ellos sequedad de boca y un episodio de gingivostomatitis.

En conjunto, estos resultados sugieren que miransertib podría representar una opción terapéutica viable para el manejo de los síntomas en pacientes con síndrome de Proteus. Sin embargo, se requieren más estudios para evaluar a largo plazo su seguridad y eficacia.

CONCLUSIÓN

Los pacientes con Síndrome de Proteus presentan una mejoría debido a la inhibición selectiva de la vía PI3K/AKT por parte del Miransertib, que tiene como función bloquear la actividad anormalmente alta de AKT1, un mecanismo clave que impulsa el crecimiento y la proliferación celular desregulada en el síndrome de Proteus. La administración de Miransertib no solo desaceleró el crecimiento de las lesiones, sino que también mejoró la movilidad y estabilizó síntomas asociados, como el dolor y complicaciones pulmonares y óseas, lo que refuerza el potencial terapéutico de los inhibidores de AKT en este contexto.

Sin embargo, considerando los resultados obtenidos y las limitaciones de nuestra investigación, proponemos realizar estudios a más largo plazo y con un mayor número de participantes para evaluar la seguridad y efectividad sostenida de Miransertib. También sugerimos explorar la combinación de miransertib con otras terapias dirigidas para potenciar sus efectos y mitigar posibles efectos adversos.

Finalmente, sería importante investigar si existen específicos que puedan predecir la respuesta al tratamiento con inhibidores de AKT, lo que permitiría una medicina más personalizada y efectiva para los pacientes con síndrome de Proteus.

REFERENCIAS

- [1] Martínez, R. III, Defnet, A., & Shapiro, P. (2020). Avoiding or Co-Opting ATP Inhibition: Overview of Type III, IV, V, and VI Kinase Inhibitors. En R. C. Sammons & C. H. Arrowsmith (Eds.), *Next Generation Kinase Inhibitors* (pp. 45-75). Springer. https://doi.org/10.1007/978-3-030-48283-1_3
- [2] Akgumus G, Chang F, Li MM. Overgrowth syndromes caused by somatic variants in the phosphatidylinositol 3-kinase/AKT/mammalian target of rapamycin pathway. *J Mol Diagn*. 2017;19(4):487–97. <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152515781730209X>
- [3] Nathan N, Keppler-Noreuil KM, Biesecker LG, Moss J, Darling TN. Mosaic Disorders of the PI3K/PTEN/AKT/TSC/mTORC1 Signaling Pathway. *Euro-pepmc.org*. 2017. <https://europepmc.org/article/pmc/5130114>
- [4] Götting I, Jendrossek V, Matschke J. A new twist in protein kinase B/Akt signaling: Role of altered cancer cell metabolism in Akt-mediated therapy resistance. *Int J Mol Sci*. 2020; 21(22):8563. <https://www.semanticscholar.org/paper/a95612a9967a055668b1959b09f1eafe0c909ab1>
- [5] Pinzón C, Serrano M, Sanabria M. Papel de la vía fosfatidilinositol 3 kinasa (PI3K/Akt) en humanos. *Bvsalud.org*. 2009. <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-635957>
- [6] National Institutes of Health. Síndrome de Proteus. *Nih.gov*. 2017. <https://rarediseases.info.nih.gov/espanol/13236/sindrome-de-proteus>
- [7] Coronilla EB. Síndrome sin piedad X: Proteus, historia de una deformación. *Hidden Nature*. *Hidden Nature - Espacio de divulgación científica*; 2017. <https://www.hidden-nature.com/sindrome-de-proteus/>
- [8] Keppler K. M., Sapp J. C., Lindhurst M. J. , Darling T. N. , Burton J., Bagheri M., Dombi E., Gruber A., Jarosinski P. F., Martin S., Nathan N., Paul S. M., Savage R. E. , Wolters P. L., Schwartz B., Wide-mann B. C., Biesecker L. G. (2019). Estudio farmacodinámico de miransertib en individuos con síndrome de Proteus. *American Society of Human Genetics*, 104 (3), 484-491. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.01.015>
- [9] Biesecker L. G., Edwards M., O'Donnell S., Doherty P., MacDougall T., Tith K., Kazakin J., Schwartz B. (2020). Informe clínico: un año de tratamiento del síndrome de Proteus con miransertib (ARQ 092). *Cold spring harbor*, 6 (1). <https://doi.org/10.1101/mcs.a004549>
- [10] Ours C. A., Sapp J. C., Hodges M. B., De Moya A. J., Biesecker L. G. (2021). Informe de caso: experiencia de cinco años de inhibición de AKT con miransertib (MK-7075) en un individuo con síndrome de Proteus. *Cold spring harbor*. 7 (6). <https://doi.org/10.1101/mcs.a006134>
- [11] Leoni C., Gullo G., Resta N., Fagotti A., Onesimo R., Schwartz B., Kazakin J., Abbadessa G., Crown J., Collins C. D., Ranieri C., Scambia G., Zampino G. (2019). First evidence of a therapeutic effect of miransertib in a teenager with Proteus syndrome and ovarian carcinoma. *American journal for medical genetics*, 1319-1324. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61160>