



DERLEME/REVIEW

Kanserde Hedefe Yönelik Tedavi: PI3K/Akt/mTOR İnhibitörleri

Targeted Cancer Therapy: PI3K/Akt/mTOR Inhibitors

Serhan Küpeli

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji ve Pediatrik Kemik İliği Nakil Ünitesi, Adana, Turkey

ABSTRACT

Cancers generally contain multiple genetic and epigenetic abnormalities, but several key genes maintain the malignant phenotype and cellular survival. The PI3K/Akt/mTOR pathway is a central signaling system that plays a role in many important physiological events. Since the PI3K/Akt/mTOR pathway is used by many tumor types, it is thought that inhibitors used against this pathway may have a wide therapeutic efficacy. Significant response rates could not be obtained in phase 1 studies with any of the agents in monotherapy, and other options are being investigated by administering high doses in short periods and combining drugs that may affect different pathways.

Keywords: PI3K, Akt, mTOR, targeted therapy

ÖZET

Kanserler genel olarak çoklu genetik ve epigenetik anormallikler içermekte fakat birkaç anahtar gen sayesinde malign fenotip ve hücreyel sağkalımın devamlılığı sağlanmaktadır. PI3K/Akt/mTOR yolu önemli birçok fizyolojik olaylarda rol alan merkezi bir sinyal akım sistemidir. PI3K/Akt/mTOR yolu birçok tümör çeşidi tarafından kullanıldığından bu yolağa karşı kullanılan inhibitörlerin geniş bir terapötik etkinliğinin olabileceği düşünülmektedir. Tekli tedavide bu inhibitörlerin hiçbirisi ile faz 1 çalışmalarda önemli cevap oranları elde edilememiş olup yüksek dozların kısa sürelerde verilmesi ve değişik yollara etkili olabilecek ilaçların kombine edilmesi gibi diğer seçenekler araştırılmaktadır.

Anahtar kelimeler: PI3K, Akt, mTOR, hedefe yönelik tedavi

Giriş

Kanserler genel olarak çoklu genetik ve epigenetik anormallikler içermekte fakat birkaç anahtar gen sayesinde malign fenotip ve hücreyel sağkalımın devamlılığı sağlanmaktadır^{1,2}. Bu genler PI3K-Akt yolu gibi önemli sinyal yollarına etki edilmektedir. Aktive sinyal yollarının farmakolojik ablasyonu selektif öldürme veya kanser hücrelerini durdurma anlamında terapötik bir strateji sağlar. PI3K-Akt yolu birçok tümör çeşidi tarafından kullanıldığından bu yolağa karşı kullanılan inhibitörlerin geniş bir terapötik etkinliği olabilir^{3,4}. Bu yolak aynı zamanda EGFR inhibitörleri veya konvansiyonel sitotoksik ajanlara karşı dirençte de önemli rol oynar⁵. Bu yolğun birçok bileşeni kinazlar olup küçük molekülü inhibitörlerin geliştirilmesi için idealdirler⁶. Yeni hedeflerin ve tedavilerin seçiminde normal hücrelere olabilecek potansiyel toksisite de akılda tutulmalıdır. PI3K-Akt yolğunun normal homeostazda da rol alması nedeniyle yan etkiler olasıdır. Örnek olarak p110 α alt ünitesinin inhibisyonu insülin sinyalizasyonu ve glukoz metabolizması üzerine etki edilmektedir^{7,8}. Bu derlemede kanserde hedefe yönelik tedavide önemli bir yer tutan ve geniş bir araştırma alanı bulan PI3K/Akt/mTOR yolu ve bu yolu inhibe eden ilaçlar ve güncel çalışmalar konusunda bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

PI3K/Akt/mTOR yolu

PI3K/Akt/mTOR yolu hücre siklusu, hücre yaşamı, protein sentezi, büyüme, metabolizma ve anjiogenez gibi önemli fizyolojik olaylarda rol alan merkezi bir sinyal akım sistemidir⁹. Birçok tümör tipi tarafından bu yolak bazı genetik ve epigenetik mekanizmalar ile kullanılmaktadır. Bu yolakta Akt merkezi bir rol oynamaktadır. Aberran Akt hiperaktivasyonu kanserlerde sıklıkla oluşmaktadır. Örnek olarak, meme kanserinde ERB2 aşırı ekspresyonuna neden olan mutasyon veya amplifikasyonlar ve PI3K'yi aktive ettiği bilinen ve kolorektal ve pankreas kanserinde görülen RAS ailesi mutasyonları verilebilir. Bu yolu besleyen



reseptör tirozin kinazlar (RTK) arasında EGFR ailesi (EGFR ve HER2), PDGFR, insülin ve IGF-1 reseptörleri sayılabilir. Büyüme faktörlerinin RTK ile birleşmesi tipik başlatıcı olaydır ve sınıf 1A PI3K'ler aktive olur^{10,11}.

Bir serin/treonin kinaz olan Akt, PI3K yolağında merkezi mediatör olup kilit hücrel olayları kontrol eder. Akt, mTOR'u aktive ederek protein sentezi ve hücre büyümesini uyarır. Hücre siklusu uyarımı, p27 ve p21 gibi hücre siklusu inhibitörlerini inaktive edişyle ve c-myc ve siklin D1 gibi hücre siklusu proteinlerinin aktivasyonu ile olur¹². Proapoptotik genlerin Akt aracılı inhibisyonu ve p53'ün yıkımı ile programlı hücre ölümü sınırlanır ve hücre sağkalımı artar¹³. PI3K yolak aktivitesi SHIP, PTEN gibi bazı proteinlerin yardımıyla da durdurulabilir¹¹.

RTK'lar ve PIK3CA'yı etkileyerek kanser gelişimini hızlandıran etkenler insanlarda da çalışılmıştır. PIK3CA (p110 α 'yı kodlayan gen) ve PTEN üzerine olan etkileri önemlidir. PTEN ile ilgili anormallikler PI3K yolağı ile ilgili ilk tanımlananlardır. PTEN geni kromozom 10q23 üzerindedir. Kaybı lipid fosfataz aktivitesini bozar ve tümör süpresör etki üzerine olumsuz etki oluşturur¹⁴. Azalmış PTEN ekspresyonu en sık endometrium, prostat, meme, over kanserleri, glioblastom ve melanomda gösterilmiştir. Bu aberrasyonlar PTEN lokusunun tam delesyonuna neden olan allel kayıpları yoluyla veya nokta mutasyon gibi mutasyonlar sonucu fonksiyon kaybı yoluyla olmaktadır. Epigenetik olaylar da (promoter metilasyon gibi) genetik susturmaya neden olabilmektedir. Bunlar dışında PTEN transkripsiyonunu artıran myc ve p53, azaltan NFkB ve miR21 gibi düzenleyiciler de vardır¹⁵. Ayrıca PTEN lokusundaki germline mutasyonlar Cowden Sendromu (hamartomlar ve tiroid, meme, endometrium kanserlerine yatkınlık) gibi patolojilere sebep olabilmektedir¹⁶.

PIK3CA mutasyonları en fazla meme, kolorektal, endometrium, serviks, over, akciğer ve baş boyun kanserlerinde gösterilmiştir¹⁷. Tüm tümör tipleri içerisinde %15'lik mutasyon oranı ile insan genomunda en fazla mutant kinaz olduğu düşünülmektedir. PIK3CA, PI3K'nin p110 α katalitik alt ünitesini kodlamaktadır. Burada meydana gelen genetik aberrasyonlar sonucunda enzimatik fonksiyon kazanımı, Akt sinyalizasyonunun aktivasyonu ve onkojenik transformasyon meydana gelir. Mutasyonların çoğu p110 α alt ünitesi ile ilişkilidir. İn-vitro ve in-vivo olarak bu mutasyonların Akt'yi ve onkojenik transformasyonu artırdığı gösterilmiştir. Transformasyonun başlaması için p85 veya RAS bağlanması da gereklidir. p85 alt ünitesini kodlayan PIK3R1 mutasyonu kolorektal ve over kanserleri gibi kanserlerin az bir kısmında gösterilmiştir. Bu mutasyonlar sonucunda p85'in p110 üzerindeki inhibitör etkisinin kalktığı ve PI3K sinyalizasyonunun arttığı belirtilmiştir¹⁸. Bunların yanında, benzer kanserlerin bir kısmında Akt amplifikasyonu da gösterilmiştir.

PI3K inhibitörleri

PI3K sinyalizasyonu PTEN (phosphatase and tensin homolog) tarafından defosforilasyon yoluyla inhibe edilmektedir. PTEN geni ise mutasyon, delesyon veya epigenetik susturma yoluyla inaktive edilebilmekte ve p53'ten sonra en fazla mutasyona uğrayan tümör süpresör gen (TSG) olmaktadır. Saf PI3K inhibitörleri sadece p110'u hedefler. p110'un katalitik domaini ile mTOR yapısal olarak benzer olduklarından dual PI3K ve mTOR inhibitörleri de mevcuttur. Bu dual inhibitörler mTOR'u hem mTORC1 hem de mTORC2 komplekslerinde baskılamaktadır. Bu ajanların çoğu ATP kompetisyonu yapar ve reversible etkide bulunur¹⁹.

İlk jenerasyon PI3K inhibitörleri Wortmannin ve LY294002 dir. Wortmannin 1957'de *Penicillium wortmannii*'den elde edilen fungal bir metabolittir. LY294002 ise 25 yıl önce geniş spektrumlu kinaz inhibitörü olan quercetin'den elde edilen sentetik bir bileşiktir. Her iki ajan geniş bir kanser hücre serisinde PI3K aşırı aktivitesinin mevcut olduğu durumlarda önemli oranda büyüme duraklamasına neden olmuştur. Fakat hiçbirisi istenmeyen farmakokinetik özellikleri, zayıf seçicilikleri ve toksisite profilleri nedeniyle klinik deneylerde yer alamamıştır²⁰.

Dual PI3K-mTOR inhibitörleri

PI3K'nin tüm katalitik izoformlarını mTORC1 ve mTORC2 ile birlikte hedefler. PI3K/Akt/mTOR yolağının tam inhibisyonu avantajına karşılık daha fazla toksisite dezavantajı bulunur.

SF1126, LY294002'nin ön ilacı olan küçük bir moleküldür. Xenograft solid tümör modellerinde önemli antitümöral etkinlik göstermiştir. Solid tümörlü hastalarla faz 1 çalışma devam etmekte, maksimum tolere

edilen doz (MTD) bulunamamış olsa da maksimum uygulanan doz 110 mg/m² i.v. olmuştur. En sık yan etki gastrointestinal yakınmalar, ateş ve halsizlik olup glukoz ve insülin üzerine klinik bir etki saptanamamıştır. 19 hastada (%50) stabil hastalık saptanmıřtır²¹.

NVP-BEZ235 ve NVP-BGT226 ile ilgili çalışmalar devam etmektedir. İlki oral alınabilen imidazoquinolin grubu bir ön ilatır²². Preklinik çalışmalarda geniş bir kanser grubuna karşı antiproliferatif etki gösterdiği bulunmuştur. Bunlar arasında HER-2 eksprese eden ve trastuzumab ve lapatinib dirençli meme kanseri de vardır²³. Çalışma aşamasında olan diğer moleküller XL765, GDC-0980, PF-04691502 ve PKI-587'dir^{24,25}.

Saf PI3K inhibitörleri

Bunların çoğu pan-p110 inhibitörüdür. NVP-BKM120 (buparlisib) hem PI3K/PTEN mutasyonu olan hem de olmayan meme kanserli hastalarda etkinliği saptanmış bir ilaçtır. Doz sınırlayıcı toksisite (DST) olarak hiperglisemi, duygudurum değişikliği ve döküntü olabilmektedir²⁶.

XL147 (pıralalisib) antitümör aktivitesi saptanan bir ajandır. Monoterapi olarak verilen solid tümörü olan 60 hastada DST olarak döküntü, yan etki olarak halsizlik, bulantı-kusma ve diyare bildirilmiştir. 1 hastada parsiyel remisyon (PR) saptanmıřtır²⁷.

PX-866 (sonolisib) irreversible bağlanma ile diğerlerinden ayrılır. İleri evreli solid tümörlü hastalarla yapılan faz 1 çalışmasında DST diyare ve karaciğer fonksiyon testlerinde (KCFT) yükselme, yan etki olarak gastrointestinal sistem yakınmaları olmuştur. Değerlendirilebilen 53 hastada cevap alınamamıřtır²⁸.

PI-103 hızlı metabolize oluşu nedeniyle yerini GDC-0941'e bırakmış olup PI3K ve PTEN mutasyonlu vakalarda etkili olmuştur. Bu ajanın refrakter solid tümörü olan hastalarda monoterapi olarak kullanımı ile faz 1 çalışmasında DST olarak başağrısı, plevral efüzyon ve azalmış akciğer difüzyon kapasitesi, yan etki olarak da halsizlik, bulantı kusma ve dispne bildirilmiştir. 1 hastada PR bildirilmiřtir²⁹.

İzoform spesifik inhibisyon yaparak daha az yan etki oluşturan ajanlardan biri p110 delta spesifik inhibitörü CAL-101'dir. Bu izoformu esas alarak lökositlerde eksprese edilmekte olup, preklinik çalışmalar lenfoma ve lösemide etkili olduğu ve apoptozu indüklediğini göstermiştir. 106 KLL, NHL, AML ve MM hastasının dahil edildiği faz 1 çalışmasında minimal hematolojik toksisite, hafif KCFT yüksekliği ve pnömoni görölmüştür. NHL'de 13/23 (%57) PR, Mantle hücreli lenfoma'da 8/12 (%67) PR, ve KLL'de 10/30 (%33) PR bildirilmiřtir³⁰.

Akt inhibitörleri

Serin/treonin olan Akt'nin inhibisyonu PI3K yolak aktivasyonunu farmakolojik olarak kontrol etmenin diğer bir yoludur. Bu amaçla ATP bağlanma yeri için yarışan veya allosterik olarak inhibe eden ajanlar araştırılmaktadır. Akt mutasyonu veya amplifikasyonu içeren tümörler veya artmış yolak aktivitesi olanlarda daha etkili olması beklenir. Akt1 amplifikasyonu veya mutasyonu nadir görölse de Akt2 amplifikasyonunun insan kanserlerinde sıklıkla rol aldığı gösterilmiřtir³¹.

Perifosine (KRX-0401), Akt'nin PH domaininin allosterik inhibitörü olup plazma membranına translokasyonu ve aktivasyonunu engeller. Faz 1 ve 2 çalışmalarda monoterapi ve kombinasyon tedavilerinde kullanılmış ve yan etki olarak halsizlik ve gastrointestinal yakınmalar gözlenmiştir. Gastrointestinal yakınmalar DST olarak gözlenmiştir. Tek ajan olarak hayal kırıklığı yaratmış olup bazı sarkomlu hastalarda ve Waldenström makroglobulinemisinde etkili olduğu gösterilmiřtir³².

MK-2206'da diğer bir allosterik Akt inhibitörüdür. Preklinik çalışmalarda erlotinib ve lapatinib gibi ajanlarla ayrıca diğer sitotoksik ajanlarla kombine edildiğinde sinerjistik etki göstermiştir. DST olarak döküntü ve yan etki olarak halsizlik ve gastrointestinal yakınmalar gözlenmiştir. PR sağlanamamışsa da hastaların %23'ünde tümörde (özellikle pankreas kanserlerinde) küölme bildirilmiřtir³³.

GSK690693 de potent ATP kompetitif Akt inhibitörüdür. Solid tümörlerde ve hematolojik malignitelerde klinik çalışmalar devam etmektedir. Doğal oral alınabilen ve faz 1 çalışmaları yapılan ajanlar GSK2141795, GSK2110183, GDC-0068 ve LY2780301'dir⁹.

mTOR inhibitörleri

mTORC1 kompleksinin bir parçası olarak mTOR, hücre büyümesi ve protein sentezini mRNA translasyonu ve ribozom biyogenezi üzerine etkisiyle artırır³⁴. Rapamisin, *Streptomyces hygroscopicus*'tan üretilen makrolid antibiyotik olup FKB12'ye bağlanıp mTORC1 kompleksiyle interaksiyona girer. Aşağı yönlü sinyalizasyonu inhibe eder. Rapaloglar transplant tıbbında immünsüpresif olarak kullanılmış olup antikanser etkinlikleri antiproliferatif özelliklerinden kaynaklanmaktadır. Rapamisin'in sentetik türevleri olan temsirolimus, everolimus ve ridaforolimus diğer rapaloglardır³⁵. Büyük umutlar bağlanmış olmasına rağmen ancak orta düzeyde başarı sağlanabilmiştir. En iyi sonuçlar renal hücreli karsinom (RCC) ve mantle hücreli lenfomalarda elde edilmiştir. RCC'de faz 3 çalışmalarda temsirolimus, interferon ve ikisinin kombinasyonu daha önceden tedavi almamış hastalarda çalışılmıştır. Sadece temsirolimus alan grupta cevap oranı %8.6 ve genel ve progresyonsuz sağkalım (PFS) anlamlı olarak diğer 2 koldan yüksek bulunarak FDA onayı almıştır³⁶. Diğer bir faz 3 çalışmada everolimus ve plasebo RCC'de kullanılmış ve everolimus lehine PFS avantajı olduğu görülmüştür³⁷. Ek olarak cevap oranı (%1.8) düşük de olsa hastaların %25'i 10 aylık sürede progresyonsuz kalmaktadır. Temsirolimus faz 3 çalışmalarda refrakter mantle hücreli lenfomada kontrollere göre daha iyi cevap oranı ve PFS sağlamaktadır³⁸. Faz 2 çalışmalarda çok sayıda kanser tedavisinde monoterapide kullanılan rapaloglardan everolimus rekürren endometrium kanserinde ümit verici bulunmuştur³⁹.

Genel olarak bütün rapaloglar hayal kırıklığı yaratmıştır. Genel bir kural olarak sadece mTORC1 kompleksini inhibe eden bu ajanlar, mTORC2 durdurulmadığından Akt aktivasyonunun devam etmesi endişe yaratmaktadır. Ayrıca mTORC1 inhibisyonu SGK-IRS1-PI3K sarmalı yoluyla feedback inhibisyonu yaparak Akt aktivitesinde paradoksal bir artışa neden olmaktadır. Gerçekten de rapaloglarla tedavi edilen tümör biyopsilerinde yüksek Akt fosforilasyonuna rastlanmıştır⁴⁰.

mTOR kinaz inhibitörleri

ATP kompetitif inhibitörü olup hem mTORC1 hem de mTORC2'yi baskılar. Bu nedenle dual PI3K/mTOR inhibisyonu ile daha çok ortak yanları vardır. PP242 ve PP30'un rapamisinden daha güçlü antiproliferatif etkileri vardır. Bu etkiler mTORC2'yi de inhibe etmesine değil mTORC1'i daha güçlü olarak baskılamalarına bağlanmıştır⁴¹. WAY-600, WYE-687 ve WYE-354, AZD8055, OSI-027 ve INK128 klinik araştırmalara ilk giren mTOR kinaz inhibitörleridir⁴². OSI'nin faz 1 çalışmasında 43 hasta tedavi edilmiş, DST olarak ejeksiyon fraksiyonunda azalma, yan etki olarak anoreksiya ve bulantı görülmüştür. Biri kolorektal kanseri, diğeri parotis kanseri olan iki hastada tümörde küçülme izlenmiştir⁴³.

Sinyal yolağının değerlendirilmesi

PI3K yolağı inhibitörleri ile ilgili biyobelirteç çalışmaları faz 1 zemininde giderek artmaktadır. Farmakodinamik biyobelirteçler ilaç etkisini, hedef inhibisyonunu ve yolağın baskılanmasını değerlendiren belirteçlerdir. Halihazırda birçok biyobelirteç ölçümünün standardize ve doğrulanmış olmaması önemli bir eksiklik. Maliyetleri yüksek ve invaziv olduğundan risk taşımaktadır. PTEN durumunun değerlendirilmesi örnek olarak verilebilir. İmmünohistokimyasal yöntem ile PTEN protein ekspresyonunun saptanması tercih edilen bir yöntemdir. Antikorlar laboratuvarlar arasında bir örnek olmayıp belirgin bir eşik değer de bulunmamaktadır. Tümör örnekleri çoğu zaman küçük ve alınması zordur⁹.

Yukarıda belirtilen zorlukların aşılmasında görüntüleme yöntemlerinin bir seçenek olabileceği düşünülmektedir. NVP-BKM120 çalışmasında FDG-PET görüntülerinde çoğu hastada düşük PET aviditesi gösterilmiştir. Ancak bunun antitümör etkiden dolayı mı yoksa PI3K'nın glukoz metabolizmasına olan etkisinden mi kaynaklandığı sonradan anlaşılacaktır. Kanda olan biyobelirteçlerin ölçümü daha az invazif olup tekrarlayan ölçümlere de elverişlidir. PI3K/Akt/mTOR inhibitörlerinin kullanımına ilişkin toksisiteelerde hiperglisemi ve hipertrigliseridemi farmakodinamik bir biyobelirteç olarak kullanılabilir⁴⁴.

Tekli tedavide bahsedilen ajanların hiçbiri ile faz 1 çalışmalarda önemli cevap oranları elde edilememiştir. Bunun hasta seçimi, yetersiz dozlam ve dirençlilik nedeniyle olabileceği düşünülmektedir. PI3K yolağının artmış aktivitesine sahip hastaların bu ajanlara en duyarlı olmaları beklenir⁴⁵. Ancak çalışmalarda bu

mutasyonları taşıyanların çok iyi cevap vermediği, ayrıca alınan birkaç cevabın da mutasyonu olmayanlarda da izlendiği görülmüştür. HER-2 aşırı eksprese eden meme kanserinde trastuzumab direncinin PI3K yolak aktivasyonundan kaynaklandığı düşünülmüş ve trastuzumab kullanımına paklitaksel ve everolimus eklenerek faz 2 çalışmalarında %20 PR ve %56 stabil hastalık elde edilmiştir⁴⁶. Benzer şekilde everolimus trastuzumab ve vinorelbin ile %80 hastalık kontrolü sağlanmıştır⁴⁷.

Sonuç

Bazı nadir durumlar dışında tek bir yolağın inhibe edilmesiyle malign büyüme ve tümör progresyonunun önüne geçmek “crosstalk” ve “feedback loops” nedeniyle mümkün görünmemektedir. Toksikiteyi azaltmak ve etkinliği arttırmak adına yüksek dozların kısa sürelerde verilmesi ve değişik yollara etkili olabilecek ilaçların kombine edilmesi diğer stratejik seçeneklerdir.

Kaynaklar

1. Yap TA, Garrett MD, Walton MI, Raynaud F, de Bono JS, Workman P. Targeting the PI3K–AKT–mTOR pathway: progress, pitfalls, and promises. *Curr Opin Pharmacol* 2008;8:393-412.
2. Weinstein IB, Joe AK. Mechanisms of disease: oncogene addiction-a rationale for molecular targeting in cancer therapy. *Nat Clin Pract Oncol* 2006;3:448-457.
3. Tokunaga E, Oki E, Egashira A, Sadanaga N, Morita M, Kakeji Y et al. Deregulation of the Akt pathway in human cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2008;8:27-36.
4. Workman P, Clarke PA, Guillard S, Raynaud FI. Drugging the PI3 kinome. *Nat Biotechnol* 2006;24:794-96.
5. Lopiccolo J, Blumenthal GM, Bernstein WB, Dennis PA. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations. *Drug Resist Updat* 2008;11:32-50.
6. Cheng JQ, Lindsley CW, Cheng GZ, Yang H, Nicosia SV. The Akt/PKB pathway: molecular target for cancer drug discovery. *Oncogene* 2005;24:7482-92.
7. Knight ZA, Gonzalez B, Feldman ME, Zunder ER, Goldenberg DD, Williams O et al. A pharmacological map of the PI3-K family defines a role for p110alpha in insulin signaling. *Cell* 2006;125:733-47.
8. Foukas LC, Claret M, Pearce W, Okkenhaug K, Meek S, Peskett E et al. Critical role for the p110alpha phosphoinositide-3-OH kinase in growth and metabolic regulation. *Nature* 2006;441:366-70.
9. Markman B, Dienstmann R, Tabernero J. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway—beyond rapalogs. *Oncotarget* 2010;1:530-43.
10. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor/mTOR complex. *Science* 2005;307:1098-101.
11. Engelman JA, Luo J, Cantley LC. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism. *Nat Rev Genet* 2006;7:606-19.
12. Brunet A, Bonni A, Zigmond MJ, Lin MZ, Juo P, Hu LS et al. Akt promotes cell survival by phosphorylating and inhibiting a Forkhead transcription factor. *Cell* 1999;96:857-68.
13. Luo J, Sobkiw CL, Hirshman MF, Logsdon MN, Li TQ, Goodyear LJ et al. Loss of class IA PI3K signaling in muscle leads to impaired muscle growth, insulin response, and hyperlipidemia. *Cell Metab* 2006;3:355-66.
14. Myers MP, Pass I, Batty IH, Van der Kaay J, Stolarov JP, Hemmings BA et al. The lipid phosphatase activity of PTEN is critical for its tumor suppressor function. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:13513-8.
15. Meng F, Henson R, Wehbe-Janek H, Ghoshal K, Jacob ST, Patel T. MicroRNA-21 regulates expression of the PTEN tumor suppressor gene in human hepatocellular cancer. *Gastroenterology* 2007;133:647-58.
16. Liaw D, Marsh DJ, Li J, Dahia PL, Wang SI, Zheng Z et al. Germline mutations of the PTEN gene in Cowden disease, an inherited breast and thyroid cancer syndrome. *Nat Genet* 1997;16:64-7.
17. Markman B, Atzori F, Perez-Garcia J, Tabernero J, Baselga J. Status of PI3K inhibition and biomarker development in cancer therapeutics. *Ann Oncol* 2010;21:683-91.
18. Zhao L, Vogt PK. Helical domain and kinase domain mutations in p110alpha of phosphatidylinositol 3-kinase induce gain of function by different mechanisms. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008;105:2652-7.
19. Stein RC. Prospects for phosphoinositide 3-kinase inhibition as a cancer treatment. *Endocr Relat Cancer* 2001;8:237-48.
20. Marone R, Cmiljanovic V, Giese B, Wymann MP. Targeting phosphoinositide 3-kinase—Moving towards therapy. *Biochim Biophys Acta* 2008;1784:159-85.
21. Garlich J, Shelton C, Qi W, Liu X, Cooke L, Mahadevan D. Update on the Novel Prodrug Dual mTOR/PI3K Inhibitor SF1126. In: Cambridge Healthtech Institute's 8th Annual Next-Gen Kinase Inhibitors Oncology & Beyond Conference. Cambridge, Massachusetts; 2010.
22. Maira SM, Stauffer F, Brueggen J, Furet P, Schnell C, Fritsch C et al. Identification and characterization of NVP-BEZ235, a new orally available dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor with potent in vivo antitumor activity. *Mol Cancer Ther* 2008;7:1851-63.
23. Eichhorn PJ, Gili M, Scaltriti M, Serra V, Guzman M, Nijkamp W et al. Phosphatidylinositol 3-kinase hyperactivation results in lapatinib resistance that is reversed by the mTOR/phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor NVP-BEZ235. *Cancer Res* 2008;68:9221-30.

24. Jang DK, Lee YG, Chan Chae Y, Lee JK, Paik WH, Lee SH, Kim YT, Ryu JK. GDC-0980 (apitolisib) treatment with gemcitabine and/or cisplatin synergistically reduces cholangiocarcinoma cell growth by suppressing the PI3K/Akt/mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun.* 2020;529:1242-8.
25. Zhang YC, Wu CG, Li AM, Liang Y, Ma D, Tang XL. Oxaliplatin and Gedatolisib (PKI-587) Co-Loaded Hollow Polydopamine Nano-Shells with Simultaneous Upstream and Downstream Action to Re-Sensitize Drugs-Resistant Hepatocellular Carcinoma to Chemotherapy. *J Biomed Nanotechnol.* 2021;17:18-36.
26. Garrido-Castro AC, Saura C, Barroso-Sousa R, Guo H, Ciruelos E, Bermejo B et al. Phase 2 study of buparlisib (BKM120), a pan-class I PI3K inhibitor, in patients with metastatic triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2020;22:120.
27. Wheler J, Mutch D, Lager J, Castell C, Liu L, Jiang J et al. Phase I Dose-Escalation Study of Piliaralisib (SAR245408, XL147) in Combination with Paclitaxel and Carboplatin in Patients with Solid Tumors. *Oncologist.* 2017;22:377-e37.
28. Ihle NT, Lemos R Jr, Wipf P, Yacoub A, Mitchell C, Siwak D et al. Mutations in the phosphatidylinositol-3-kinase pathway predict for antitumor activity of the inhibitor PX-866 whereas oncogenic Ras is a dominant predictor for resistance. *Cancer Res* 2009;69:143-50.
29. Raynaud FI, Eccles S, Clarke PA, Hayes A, Nutley B, Alix S et al. Pharmacologic characterization of a potent inhibitor of class I phosphatidylinositide 3-kinases. *Cancer Res* 2007;67:5840-50.
30. Maffei R, Fiorcari S, Martinelli S, Potenza L, Luppi M, Marasca R. Targeting neoplastic B cells and harnessing microenvironment: the "double face" of ibrutinib and idelalisib. *J Hematol Oncol.* 2015;8:60.
31. Vasudevan KM, Barbie DA, Davies MA, Rabinovsky R, McNear CJ, Kim JJ, et al. AKT independent signaling downstream of oncogenic PIK3CA mutations in human cancer. *Cancer Cell* 2009;16:21-32.
32. Ghobrial IM, Roccaro A, Hong F, Weller E, Rubin N, Leduc R et al. Clinical and translational studies of a phase II trial of the novel oral Akt inhibitor perifosine in relapsed or relapsed/refractory Waldenstrom's macroglobulinemia. *Clin Cancer Res* 2010;16:1033-41.
33. Hirai H, Sootome H, Nakatsuru Y, Miyama K, Taguchi S, Tsujioka K et al. MK-2206, an allosteric Akt inhibitor, enhances antitumor efficacy by standard chemotherapeutic agents or molecular targeted drugs in vitro and in vivo. *Mol Cancer Ther* 2010;9:1956-67.
34. Guertin DA, Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007;12:9-22.
35. Blay JY. Updating progress in sarcoma therapy with mTOR inhibitors. *Ann Oncol.* 2011;22:280-7.
36. Hudes G, Carducci M, Tomczak P, Dutcher J, Figlin R, Kapoor A et al. Global ARCC Trial. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:2271-81.
37. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S et al. RECORD-1 Study Group. Phase 3 trial of everolimus for metastatic renal cell carcinoma : final results and analysis of prognostic factors. *Cancer* 2010;116:4256-65.
38. Hess G, Herbrecht R, Romaguera J, Verhoef G, Crump M, Gisselbrecht C et al. Phase III study to evaluate temsirolimus compared with investigator's choice therapy for the treatment of relapsed or refractory mantle cell lymphoma. *J Clin Oncol* 2009;27:3822-9.
39. Yao JC, Lombard-Bohas C, Baudin E, Kvols LK, Rougier P, Ruzsniowski P et al. Daily oral everolimus activity in patients with metastatic pancreatic neuroendocrine tumors after failure of cytotoxic chemotherapy: a phase II trial. *J Clin Oncol* 2010;28:69-76.
40. O'Reilly KE, Rojo F, She QB, Solit D, Mills GB, Smith D et al. mTOR inhibition induces upstream receptor tyrosine kinase signaling and activates Akt. *Cancer Res* 2006;66:1500-8.
41. Feldman ME, Apsel B, Uotila A, Loewith R, Knight ZA, Ruggiero D et al. Active-site inhibitors of mTOR target rapamycin-resistant outputs of mTORC1 and mTORC2. *PLoS Biol* 2009;7:e38.
42. Garcia-Echeverria C. Allosteric and ATP-competitive kinase inhibitors of mTOR for cancer treatment. *Bioorg Med Chem Lett* 2010;20:4308-12.
43. Liang M, Dang H, Li Q, Huang W, Liu C. Effects of rapamycin and OSI-027 on α -SMA in lung tissue of SD rat pups with hyperoxic lung injury. *Biochem Biophys Res Commun.* 2021;556:39-44.
44. Goodwin RA, Jamal R, Tu D, Walsh W, Dancey J, Oza AM et al. Clinical and toxicity predictors of response and progression to temsirolimus in women with recurrent or metastatic endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;131:315-20.
45. Engelman JA, Chen L, Tan X, Crosby K, Guimaraes AR, Upadhyay R et al. Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers. *Nat Med* 2008;14:1351-6.
46. Andre F, Campone M, O'Regan R, Manlius C, Massacesi C, Sahnoud T et al. Phase I study of everolimus plus weekly paclitaxel and trastuzumab in patients with metastatic breast cancer pretreated with trastuzumab. *J Clin Oncol.* 2010;28:5110-5.
47. Jerusalem G, Fasolo A, Dieras V, Cardoso F, Bergh J, Vittori L et al. Phase I trial of oral mTOR inhibitor everolimus in combination with trastuzumab and vinorelbine in pre-treated patients with HER2-overexpressing metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2011;125:447-55.

Correspondence Address / Yazışma Adresi

Serhan K peli
 ukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
 Pediatrik Onkoloji ve Pediatrik Kemik İliği Nakil  nitesi
 Adana, Turkey
 e-mail: serhankupeli@cu.edu.tr

Geliş tarihi/ Received: 27.09.2021

Kabul tarihi/Accepted: 11.01.2022