

Kanser tedavisinde mTOR sinyal yolağı ve mTOR inhibitörleri

mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in the treatment of cancer

Mehmet Küçüköner, Abdurrahman Işıkoğan

ÖZET

mTOR (Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi) hücre büyümesi ve metabolizmasında önemli role sahiptir. Kanserde önemli olduğu saptanan üç temel sinyalizasyon yolu; (PI3K)/AKT kinaz zinciri, protein kinaz C ailesi (PKC) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK)/Ras vardır. mTOR; PI3K/AKT sinyal yolağının akış aşağı aktivasyonunda anahtar bir kinazdır. Bu yolaklar sıklıkla kanserde bozulur ve bu yüzden de mTOR önemli bir antitümör hedefidir. Antikanser ajanlar olarak mTOR inhibitörleri rapamisin ve ondan türetilmiş temsirolimus, everolimus ve ridaforolimus sonradan deforolimus oluşturmaktadır. mTOR inhibitörleri birçok kanser tipinde önemli bir hedefdir.

Anahtar kelimeler: PI3K/AKT/mTOR, mTOR inhibitörleri, kanser

GİRİŞ

mTOR katabolik ve anabolik metabolizmalar arasında anahtar işlevi olan bir kinazdır.¹ Rapamisin (sirolimus), 1975 yılında Rapa Nui'de toprak mahsullerinden doğal olarak üretilmiştir.² Başlangıçta immün supressif özelliklere sahip antifungal bir ajan olarak kullanılmıştır. Bunun memeli analogu ise mTOR olarak tasarlanmıştır.³ Rapamisin 1980'li yıllarda Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü tarafından antikanser aktivitesi yönünden analiz edilmiş ve geniş antikanser aktiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir.⁴ Sonraları 1990'lerde rapamisinin substratı TOR olarak tanımlanmıştır. Antikanser ajanlar olarak mTOR inhibitörlerinin ortaya çıkışı ana molekülden ziyade rapamisin analogları ile başlamıştır. Güncel olarak bu analoglar temsirolimus, everolimus, ridaforolimus ve deforolimustan oluşmaktadır. mTOR inhibitörlerinin kanserli hastalarda gü-

ABSTRACT

Mammalian target of rapamycin (mTOR) plays a major role in the regulation of protein translation, cell growth, and metabolism. Three basic signalling pathways that have been described as important in cancer including the phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/AKT/mTOR kinase cascade, the protein kinase C (PKC) family, and the mitogen-activated protein kinase (MAPK)/Ras signalling cascades. mTOR has been defined as a key kinase acting downstream of the activation of PI3K/AKT. These pathways are frequently deteriorated in cancer, and therefore mTOR inhibition is a important antitumor target. mTOR inhibitors include rapamycin (i.e. sirolimus) and its derivatives; temsirolimus, everolimus, ridaforolimus and deforolimus. mTOR inhibitors has the important potential to provide anticancer activity in many tumor types.

Key words: PI3K/AKT/mTOR, mTOR inhibitors, cancer

venilirlikleri ve etkinlikleri kanıtlanmıştır. mTOR inhibitörleri ile yapılan klinik çalışmalar uzun süreli objektif tümör yanıtı sağlamıştır. Bu nedenle de temsirolimus ve everolimusa FDA ve EMEA tarafından renal hücreli kanser tedavisinde endikasyon verilmiştir.^{5,6} mTOR inhibitörü ilaçların meme, lenfoma, akciğer, mide ve sarkom kanserlerini içine alan çeşitli solid tümörlerde etkinliği gösterilmiştir.⁷

mTOR SİNYAL YOLAĞI VE MEKANİZMASI

Kanser hücrelerinde sinyal iletimi sıklıkla sitoplazmik kinazları (serin/tirozin kinazlar gibi) tetikleyen reseptör tirozin kinazların (RTK) aktivasyonunu içerir. mTOR, hücre içi sinyal kaskatlarında merkezi bir noktaya yerleşmiş olan hücre içi bir serin/treonin protein kinazdır. Kanserde önemli olduğu saptanan üç büyük sinyalizasyon yolu arasında (PI3K)/

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Mehmet Küçüköner,

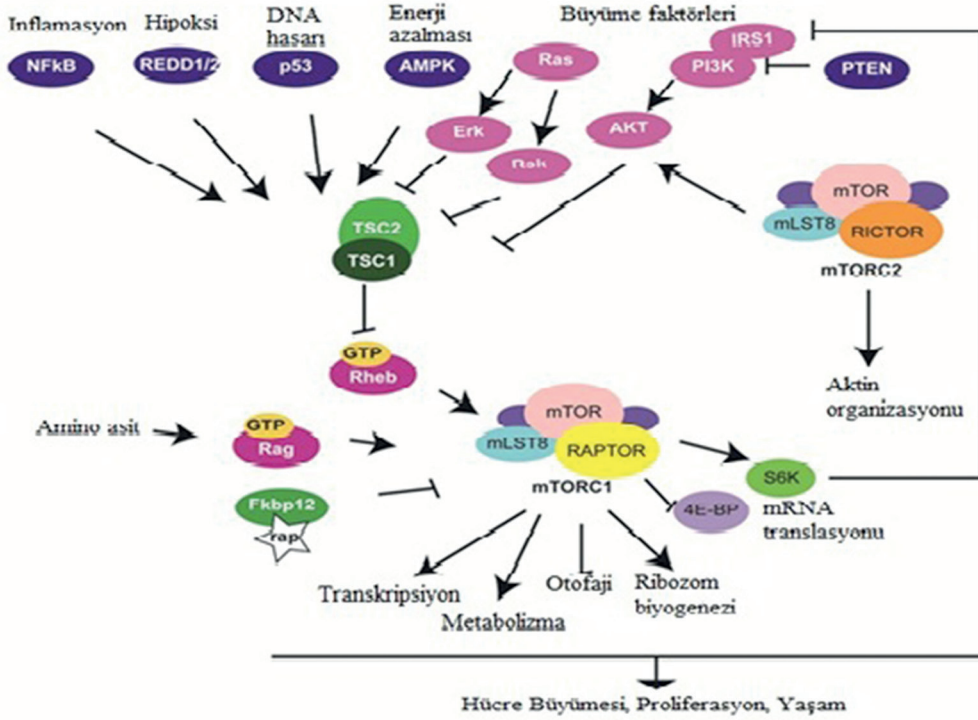
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Onkoloji Bölümü, Diyarbakır, Türkiye Email: drmehmetonko@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 30.03.2012, Kabul Tarihi / Accepted: 15.10.2012

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

AKT kinaz zinciri, protein kinaz C ailesi (PKC) ve mitojenle aktive olan protein kinaz (MAPK)/Ras sinyalizasyon zincirleri yer almaktadır. Önemli bir sinyal yolu olan PI3K/AKT/mTOR proteininin işlev süreci, reseptör tirozin kinazlar ile yakın ilişkilidir (Şekil 1). Damar endoteli büyüme faktörü (VEGF)

reseptörünün (VEGFR), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) reseptör-a, epidermal büyüme faktörü (EGFR), c-Met gibi çeşitli RTK'lar kanser hücrelerinden salınabilir.¹ Bu RTK'lar için kanser hücrelerinin fonksiyonunu biçimlendirmede PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunu kullanmaktadır.



Şekil 1. PI3K/AKT/mTOR sinyal iletimi. Mark A, McCormick ve ark.'nın izniyle

RTK'ların aktivasyonu bu reseptörlerin sitoplazmik tirozin rezidülerinin otoposforilasyonuna neden olur. Bu da PI3K'nın düzenleyici alt birimi P85 proteinini etkinleştirir. P85, insülin reseptör substratları (IRS-1, 2) tarafından indirekt olarak aktive edilebilirler.⁸ Sonrasında, PI3K katalitik alt birimi P110 proteinini fosfatidilinositol-4,5-bifosfat(PIP2)'yi fosfatidilinositol-3,4,5-fosfata (PIP3) dönüştürür.⁹ Ayrıca RTK'lar tarafından RAS aktivasyonunda PI3K dolaylı bir aktivasyona yol açabilir.¹⁰ PI3K, fosfataz ve tensin homologu (PTEN) tarafından PIP3 defosforile edilerek negatif yönde kontrol edilmektedir. AKT, serin / treonin kinaz fosfatidilinositol 3-bağımlı kinaz 1 (PDK1) tarafından fosforillenerek aktive olur.¹¹ AKT'in aşağı sinyal yolağı efektörlerinden (downstream effectors) en önemlisi mTOR'dur. AKT, mTOR'u tuberöz skleroz-2 (TSC2) doğrudan fosforilasyonu ile veya AMPK'nın inhibisyonu ile aktive eder. mTOR ayrıca tirozin kinaz reseptörlerinin aktivasyonu ve bunu izleyen PI3K/AKT

fosforilasyonu, büyüme faktörleri ile aktive edilebilir. Aşağı doğru sinyal yolaklarında aktive olmuş AKT, TSC1 ve TSC2 tuberöz skleroz kompleksini içeren bir protein dimerinin büyüme baskılayıcı etkilerini engeller. TSC1/TSC2 kompleksinin baskılayıcı etkilerinin engellenmesi RAS homologu Rheb'in mTOR'u aktive etmesine neden olur. Bu da mTOR'un aşağı doğru sinyal yolağında temel hedefi olan P70SK6 ve 4EBP1 üzerine etkisine olanak tanır. AKT ise PTEN ve TSC1/TSC2 heterodimeri gibi iki tümör supressör ile kontrol edilir.¹² TSC1/TSC2 heterodimerleri Rheb' in aktivitesini GTP fosfataz aktivasyonu ile inhibe ederek mTOR aktivitesini inhibe eder.¹³ AKT, PRAS40 proteozomal yıkımını sağlar. Fosforillenmemiş PRAS40 raptoru bağlar ve mTORC1 kompleksinden ayırır. Son çalışmalarda PRAS40'ın mTORC1 aktivasyonunda önemli olduğunu göstermiştir.¹⁴

Fosforillenmiş mTORC1, aşağı sinyal iletim efektörleri; 4EBP1 ve P70S6 kinaz (S6K) aracılı-

ğıyla hücre büyümesini, hücre siklusu progresyonunu ve hücre metabolizması için gerekli proteinlerin mRNA ribozomal translasyonunu sağlar.⁹ Hücre çoğalmasının durduğu fazda fosforillenmemiş 4EBP1, eIF4E'ye sıkıca bağlıdır ve protein translasyonun başlamasını inhibe etmiş olur. Büyüme faktörleri gibi uyarıcılar mTOR yolu üzerinden 4EBP1'i fosforiller. Bu da 4EBP1'i eIF4E'nin ayrılmasına neden olur. eIF4E, c-myc, cyclin D1 ve ornitin dekarboksilaz gibi proteinlerin translasyonu ile G1'den S faza hücre siklusunun ilerlemesini sağlar. Böylelikle de hücre siklusunun ilerlemesinde yer alan proteinlerin (cyclin D1, c-myc gibi) mRNA translasyonlarını düzenler. Sonuç olarak mTOR inhibitörleri, hücre döngüsü için gerekli proteinlerin translasyonunu ve hücre döngüsünün G1 fazından S faza geçişini engeller.^{12,15} Ayrıca 4EBP1'nin fosforilasyonu HIF-1a sentezinde artmaya neden olur. 4EBP1'nin dışında S6K1'nin fosforilasyonu da mRNA translasyonunu sağlamaktadır. Ayrıca S6K1, IRS-1 inhibisyonu yoluyla PI3K/AKT/mTOR'u negatif geribildirim ile inhibe etmektedir.

Son çalışmalarda mTORC2 kompleksinin fosfoinositid bağımlı kinaz 2 (PDK2) ve AKT'ın fosforillenmesi gibi fonksiyonları gösterilmiştir.¹⁶ Bu yollar hücre profilyasyonunda ve tümörögenезде önemlidir. Bunlardaki bozukluklar birçok kanserin patogeneğinde yer almaktadır (Tablo I).¹³ Kanser hücrelerinde pek çok farklı mekanizma PI3K/AKT/mTOR yolunun yapısal aktivasyonu ile sonuçlanabilir. mTOR aktivasyonu ile sonuçlanan hücre içi süreçleri PTEN fonksiyonu kaybı, PI3K p110 katalitik ünitesinin mutasyonu veya amplifikasyonu, PI3K p85 düzenleyici ünitesinin mutasyonu, AKT1 ve 2 AKT enzimlerinin her hangi birisinin amplifikasyonu ve tuberöz skleroz 1 (TSC1) veya TSC2 gibi AKT ile ilişkili mTOR düzenleyici proteinlerin inaktivasyonu ya da mutasyonlarını içerir.¹ İlginç olarak, mTOR'un kendisinin herhangi bir mutasyonu bildirilmemiştir.

mTOR yolu, insan epidermal büyüme faktörü reseptörleri 1-4 (HER1-4), trombositin türeyen büyüme faktörü reseptörü (PDGFR)/KIT ve insülin büyüme faktörü reseptörü (IGFR) gibi aşırı ekspres edilmiş veya mutasyona uğramış tirozin kinaz reseptörleri dahil eksojen onkogenler ile aktive edilebilir ve Ras doğrudan PI3K p110 alt ünitesine bağlanır. mTOR sinyal iletiminde, S6K1 veya eIF4E aşırı ekspresyonu ve/veya amplifikasyonu da

onkogeneze katkıda bulunabilir. Ancak, kanserde mTOR aktivasyonu için bir gerekçe daha vardır. Aktifleşen p53 mTOR negatif düzenleyicisi olarak etkide bulunur. Örneğin, glukozdan yoksun kalınan koşullarda, kanserde p53 fonksiyonu sıklıkla ortadan kalkar ve böylece bu durum mTOR yapısal aktivasyonunun lehine olabilir.^{17,18}

mTOR; fosfatidilinozitol 3-kinaz (PI3K) aktivasyonunun sinyal iletiminde etkili temel bir kinazdır.¹² mTOR; PI3K/AKT sinyal transdüksiyon yolağının bir bileşenidir (Şekil- I,II).^{1,11} mTOR inhibitörü ilaçlar, hücre içi protein olan FK506 bağlayıcı protein-12 (FKBP-12) ile kompleks oluşturarak raptor'un mTOR'a bağlanmasını engelleyerek mTOR aktivitesini önlerler.³ mTOR proteini sitoplazmada bulunan mTOR kompleks 1(mTORC1) ve mTORC2 bileşenlerinden oluşur. mTOR inhibitörleri sadece mTORC1'i etkileyip, mTORC2'yi etkilememektedir. Bu ilaçlar, mTOR'un seçici inhibitörü olup mTORC1'i inhibe ederler. mTOR, ilişkili protein komplekslerine bağlı olarak iki tarzda fonksiyon göstermektedir. Örneğin mTORC1 mTOR'un ilişkili düzenleyici proteinlerinden ve diğer çeşitli proteinlerden oluşmaktadır. mTORC1, sirolimusa ve besin seviyelerine duyarlıdır. Aksine mTORC2, sirolimusa duyarsızdır. mTORC2'den ziyade mTORC1, sirolimus ve sirolimus analogları tarafından mTORC1'in yukarı ve aşağı doğru sinyal akımı etkilerine dayanarak antitümör bir hedef olarak görülmüştür. Bu nedenlerle mTOR denildiğinde mTORC1'den bahsedildiği anlaşılmalıdır.¹⁵ Spesifik olarak mTORC1, spesifik mRNA translasyonu gibi protein sentezini düzenleyen süreçleri kontrol ederek hücre büyüme yönetir ve ribozomal proteinler ile G1'in S-fazı hücre döngüsüne dönüşümünü ve anjiyogenezi düzenler. PI3K/AKT yolağı üzerinden akış yukarı olarak mTORC1, büyüme faktörleri, hormonlar, hücre içi enerji düzeyleri ve hipoksi gibi çeşitli sinyaller tarafından düzenlenmektedir.^{1,2} mTORC1 sinyal yolağının karmaşık ağı aşağıda gösterildiği gibidir (Şekil 1).

mTOR'un önemli fonksiyonlarından biri hücre siklusunun ilerlemesinde yer alan proteinlerin (cyclin D1, c-myc) mRNA translasyonlarını düzenlemesidir. Ayrıca hipoksik durumlarda tümörün büyümesini sağlayan angiogenez yollarında yer alan hipoksi ile indüklenmiş faktörlerin (HIF) mRNA translasyonuna da yardımcı olur. mTOR kinaz aktivitesinin bir substratı 4EBP-1'dir ve mRNA trans-

lasyonunu başlatma faktörü 4E (eIF4E) aktivitesini düzenler. 4EBP-1 proteini pasif hücrelerde eIF4E aktivitesini baskılar böylece mRNA translasyonun başlamasını engeller. Ancak 4EBP-1 proteinin hiperfosforilasyonu, 4EBP-1'in eIF4E'ye olan ilgisini azaltır. Böylelikle baskılayıcı proteinin ayrılmasına ve bunun devamı olan siklin D1, c-myc ve ornitin dekarboksilaz gibi G1 fazın ilerlemede görevli olan proteinlerin mRNA translasyonun başlamasına neden olur.¹⁵

Ayrıca, mTOR'un apoptotik hücre ölümünün düzenlenmesinde etkilidir. Apoptotik ölüme temelinde p53, B-hücreli lenfoma 2 (BCL2), BCL2-antagonisti (BAD), p21, p27 ve c-myc gibi sinyal iletim hedefleri belirleyicidir. mTOR aktivasyonu hücre ölümünü düzenleyen bu molekülleri inhibe eder.¹ Yine başka çalışmalarda mTOR'un tümör hücre motilitesinde, anjiyogenezinde ve kanser metastazlarının regülasyonunda önemli rol oynadığını gösterilmiştir.¹⁷ PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının düzensizliğine sebep olan mekanizmalardan biride vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve anjiyogenezi artıran HIF'lerin artan ekspresyonu ile tümörogenezi oluşturmaktadır. mTORC1 and mTORC2 komplekslerinin aktivitesi HIF-1a ve HIF-2a'nın transkripsiyonundan sorumludur.¹⁸ Kanser hücrelerinde, hipoksi anjiyogenezin en güçlü uyarıcısıdır. Hipoksiye hücrel cevabı düzenleyen en önemli proteinler HIF'lerdir. HIFa ve HIFb subünitlerinden oluşur. Hipoksik durumlar HIF'leri aktive eder, bu da anjiyogenez için gerekli çeşitli büyüme faktörlerinin ekspresyonunu uyarır. Bu faktörler arasında VEGF, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit büyüme faktörü (PDGF) bulunmaktadır. Besin ve büyüme faktörleri bol miktarda bulunduğu, mTOR aktive olur, bu da protein sentezi, hücre büyümesi ve hücre gelişimine neden olur.⁹

p53 geni DNA hasarı ve düşük besin seviyeleri gibi hücrede stresi indükleyen şartlar altında aktive edilen kritik bir tümör baskılayıcı proteini kodlamaktadır. Bu proteinler sıklıkla malignitelerinde eksikliğe veya mutasyona uğramışlardır ve fonksiyonlarını kaybetmeleri kemoterapiye dirençle ilişkilidir. Yakın zamandaki bulgular mTOR sinyalinin p53 tarafından inhibe edildiğini ve p53'deki fonksiyon kaybının mTOR aktivasyonu ile sonuçlandığını göstermektedir.^{17,19}

mTOR protein ailesinin çok yönlü başka fonksiyonları da vardır. Aktin sito-iskelet, protein yıkımı, PKC sinyalizasyonu ve ribozom biyogenezinin organizasyonunda, hücre içi amino asit ve diğer esansiyel besin konsantrasyonlara yanıt olarak mRNA transkripsiyon ve protein translasyonun başlatılmasının düzenlenmesine katılırlar.^{20,21}

mTOR İNHİBİTÖRLERİ

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağının düzensizliği birçok kanser tipinin patogenezi için rol oynamaktadır. mTOR öncesi ve sonrası sinyal yollarının her ikisi de insan kanserlerinde yaygın olarak bozulmuştur. mTOR, PI3K/AKT'nin aşağı doğru akım yolağında fonksiyon gösteren anahtar bir kinaz olarak tanımlanmıştır ve bu yüzden onun inhibisyonu, potansiyel olarak önemli terapötik bir hedef olarak belirlenmiştir.

En iyi bilinen mTOR inhibitörleri - rapamisin ve türevleri - klinik çalışmalarda uzun süreli objektif tümör yanıtı sağlamıştır. Temsirolimus, ilerlemiş renal hücreli karsinom hastalarında sağ kalımı artırdığı gösterilmiş ilk mTOR inhibitör sınıfı ilaç olmuştur. Kötü prognozlu metastatik böbrek hücreli kanserin birinci basamak tedavisinde kullanılmaktadır. PI3K/AKT ekspresyonu ve aktivasyonun artması böbrek hücreli kanserde sık görülür. Başka bir mTOR inhibitörü olan everolimusun da metastatik böbrek hücreli kanser hasta grubunda progresyonsuz sağ kalımı uzattığı görülmüştür.²² Everolimus; sunitinib veya sorafenib ile başarısız tedaviden sonra metastatik böbrek hücreli kanserinin tedavisinde oral olarak kullanılan bir ajandır. Temsirolimus ve everolimusun her ikisi de ilerlemiş nöroendokrin tümörlü hastalarda etkinliği kanıtlanmıştır.²³ Ridaforolimus, sarkomada etkinliği gösterilmiş bir mTOR inhibitörüdür.²⁴ mTOR inhibitörlerinin meme kanseri, lenfoma, mide kanseri ve akciğer kanserinde etkileriyle ilgili çalışmalar yapılmıştır. mTOR inhibitörlerinin tek ajan veya kombine tedavi olarak kullanımı, bir çok kanser tipinde 200 den fazla çalışmada test edilmiştir.²⁵

Moleküler biyolojinin daha da gelişmesi ile mTOR inhibitörleri ile kanser hücrelerinde bozulan yolları hedef alan moleküler ilaçların geliştirilmesi kanser tedavisinde kolaylıklar sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Faivre S, Kroemer G, Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nat Rev* 2006;5:671-8.
2. Seghal SN, Baker H, Vézina C. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic II. Fermentation, isolation and characterization. *J Antibiot* 1975; 28:727-2.
3. Hay N, Sonenberg N. Upstream and downstream of mTOR. *Genes Dev* 2004;18:1926-5.
4. Douros J, Suffnes M. New antitumor substances of natural origin. *Cancer Treat Rev* 1981; 8:63-7.
5. Atkins MB, Hidalgo M, Stadler WM, et al. Randomized phase II study of multiple dose levels of CCI-779, a novel mammalian target of sirolimus kinase inhibitor, in patients with advanced refractory renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2004;22:909-8.
6. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RAD001 vs placebo in patients with metastatic renal cell carcinoma after progression on VEGFr-TKI therapy: results from a randomized, double blind, multicenter phase-III study [abstract]. *J Clin Oncol* 2008;26:Abstract LBA5026.
7. Yuan R, Kay A, Berg WJ and Leubwohl D. Targeting tumorigenesis: development and use of mTOR inhibitors in cancer therapy. *J Hematol & Oncol* 2009; 2:1-12.
8. Wysocki PJ. mTOR in renal cell cancer: modulator of tumor biology and therapeutic target. *Expert Rev Mol Diagn* 2009;9: 231-41.
9. Shaw RJ, Cantley LC. Ras, PI(3)K, and mTOR signalling controls tumor cell growth. *Nature* 2006; 441:424-30.
10. Vivanco I, Sawyers CL, The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. *Nat Rev Cancer* 2002;2: 489-01.
11. Bellacosa A, Chan TO, Ahmed NN, et al. Akt activation by growth factors is a multiple-step process: the role of the PH domain. *Oncogene* 1998;17: 313-25.
12. Hay N. The Akt-mTOR tango and its relevance to cancer. *Cancer Cell* 2005;8:179-3.
13. Pawson T. Introduction: Protein kinases. *FASEB J* 1994;8:1112-13.
14. Sancak Y, Thoreen CC, Peterson TR et al. PRAS40 is an insulin-regulated inhibitor of the mTORC1 protein kinase. *Mol Cell* 2007;25: 903-15.
15. Figlin RA, Brown E, Armstrong AJ, et al. NCCN task force report: mTOR inhibition in solid tumors. *JNCCN* 2008; 6:1-20.
16. Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005;307:1098-01.
17. Zhou H, Huang S. mTOR signaling in cancer cell motility and tumor metastasis. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2010; 20: 1-16.
18. Toschi A, Lee E, Gadir N, Ohh M, Foster DA. Differential dependence of hypoxia-inducible factors 1a and 2a on mTORC1 and mTORC2. *J. Biol Chem* 2008;283:34495-9.
19. Feng, Z, Zhang, H, Levine, AJ, Jin S. The coordinate regulation of the p53 and mTOR pathways in cells. *Proc Natl Acad Sci* 2005;102: 8204-9.
20. Thomas G, Hall MN. TOR signaling and control of control of cell growth. *Curr Opin Cell Biol* 1997; 9: 782-7.
21. Schmelzle T, Hall MN. TOR, a central controller of cell growth. *Cell* 2000;103:253-2.
22. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, et al. RECORD-1 Study Group. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008;372:449-56.
23. Yao JC, Phan AT, Chang DZ et al. Efficacy of RAD001 (everolimus) and octreotide LAR in advanced low to intermediate-grade neuroendocrine tumors: results of a phase II study. *J Clin Oncol* 2008;26:4311-18.
24. www.clinicaltrials.gov: Ridaforolimus in treatment of sarcoma - SUCCEED (Sarcoma Multi-Center Clinical Evaluation of the Efficacy of Ridaforolimus). (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT00538239>). Accessed Feb 19, 2012.
25. Yekaterina Y. Zaytseva, Joseph D. Valentino, Pat Gulhati, B. Mark Evers. mTOR inhibitors in cancer therapy. *Cancer Letters* 2012;319:1-7.