

Kanser Tedavisinde PI3K/AKT/mTOR Yolunun Hedeflenmesi: Yeni Nesil mTOR İnhibitörlerine Güncel Bir Değerlendirme

Erhan APTULLAHOĞLU^{1,2*}

¹Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi Biyoteknoloji Uygulama ve Araştırma Merkezi, Bilecik, Türkiye

²Bilecik Şeyh Edebali Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü, Bilecik, Türkiye

¹<https://orcid.org/0000-0002-9400-0938>

*Sorumlu yazar: erhan.aptullahoglu@bilecik.edu.tr

Derleme

Makale Tarihçesi:

Geliş tarihi: 30.12.2024

Kabul tarihi: 16.05.2025

Online Yayınlanma: 16.09.2025

Anahtar Kelimeler:

PI3K/AKT/mTOR yolu

mTOR inhibitörleri

İkili inhibitörler

mTORC1

mTORC2

ÖZ

Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/protein kinaz B/rapamisin memeli hedefi (PI3K/AKT/mTOR) sinyal yolu, kanser gelişiminde kritik bir role sahiptir. Çeşitli kanser türlerinin gelişimiyle ilişkilendirilen bu yolun aşırı aktivasyonu, kanser hücrelerinin proliferasyonunu ve metastatik potansiyelini artırmaktadır. PI3K/AKT/mTOR yolak sisteminin kritik bir bileşeni olan ve AKT tarafından aktive edilen mTOR, hücre proliferasyonu, metabolizma, translayon, hücre döngüsünün ilerleyişi ve hücre hayatta kalma gibi temel biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde görev alan bir serin/treonin kinazdır. Özellikle mTOR'un iki ana kompleksi olan mTORC1 ve mTORC2, kanser hücrelerinin hayatta kalma ve proliferasyonunu destekleyen anahtar moleküller içerir. Bu derlemede, mTOR'un kanser tedavisi için önemli bir hedef olduğu vurgulanmakta ve mTOR inhibitörlerinin bu yolağı baskılayarak kanser hücrelerini nasıl etkilediği incelenmektedir. Rapamisin ve türevleri gibi mTOR inhibitörleri, biyolojik etkileri nedeniyle kanser tedavisinde umut vadeden ajanlar olarak değerlendirilmekte; ancak ilaç direnci ve toksisite, bu potansiyelin klinik uygulamalara yansımaları sınırlamaktadır. Bu nedenle, daha spesifik ve etkili ajanlara duyulan ihtiyaç doğrultusunda geliştirilen yeni nesil mTOR inhibitörleri bu derlemede ele alınmıştır. Özellikle PI3K/mTOR gibi ikili inhibitör stratejilerinin, hem mTORC1 hem de mTORC2 komplekslerini hedef alarak kanser hücrelerinin büyümesini ve metabolizmasını baskıladığı, ancak bu inhibitörlerin klinik kullanımı için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu ifade edilmiştir. Ayrıca, PI3K/AKT/mTOR yolunun inhibisyonu üzerine yapılan klinik çalışmaların, kemoterapi ve diğer hedefe yönelik tedavilerle kombinasyonunun daha iyi sonuçlar verdiği ve tekli tedavilere göre daha etkili olduğu da vurgulanmıştır.

Targeting the PI3K/AKT/mTOR Pathway in Cancer Therapy: A Current Evaluation of Next-Generation mTOR Inhibitors

Reviews

Article History:

Received: 30.12.2024

Accepted: 16.05.2025

Published online: 16.09.2025

Keywords:

PI3K/AKT/mTOR pathway

mTOR inhibitors

dual inhibitors

mTORC1

ABSTRACT

The phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/AKT/mTOR) signaling pathway plays a critical role in cancer development. Hyperactivation of this pathway, which has been associated with the progression of various cancer types, enhances cancer cell proliferation and metastatic potential. A key component of the PI3K/AKT/mTOR signaling cascade, mTOR—a serine/threonine kinase activated by AKT—regulates fundamental biological processes such as cell proliferation, metabolism, translation, cell cycle progression, and survival. In particular, the two major mTOR complexes, mTORC1 and mTORC2,

contain crucial effectors that support cancer cell growth and survival. This review highlights the significance of mTOR as a therapeutic target in cancer and explores how mTOR inhibitors suppress tumor progression by disrupting this pathway. Rapamycin and its analogs, as mTOR inhibitors, have shown promising biological activity in cancer treatment; however, clinical efficacy has been limited due to drug resistance and toxicity. Consequently, this review focuses on the development of novel, more specific and potent mTOR inhibitors to overcome these limitations. Notably, dual inhibition strategies targeting both mTORC1 and mTORC2, such as PI3K/mTOR dual inhibitors, have demonstrated potential in suppressing cancer cell growth and metabolism. Nevertheless, further research is needed to optimize their clinical application. Moreover, clinical studies suggest that combining PI3K/AKT/mTOR pathway inhibitors with chemotherapy or other targeted therapies yields better outcomes compared to monotherapy approaches.

To Cite: Aptullahoğlu E. Kanser Tedavisinde PI3K/AKT/mTOR Yolunun Hedeflenmesi: Yeni Nesil mTOR İnhibitörlerine Güncel Bir Değerlendirme. *Osmaniye Korkut Ata Üniversitesi Fen Bilimleri Enstitüsü Dergisi* 2025; 8(4): 2006-2038.

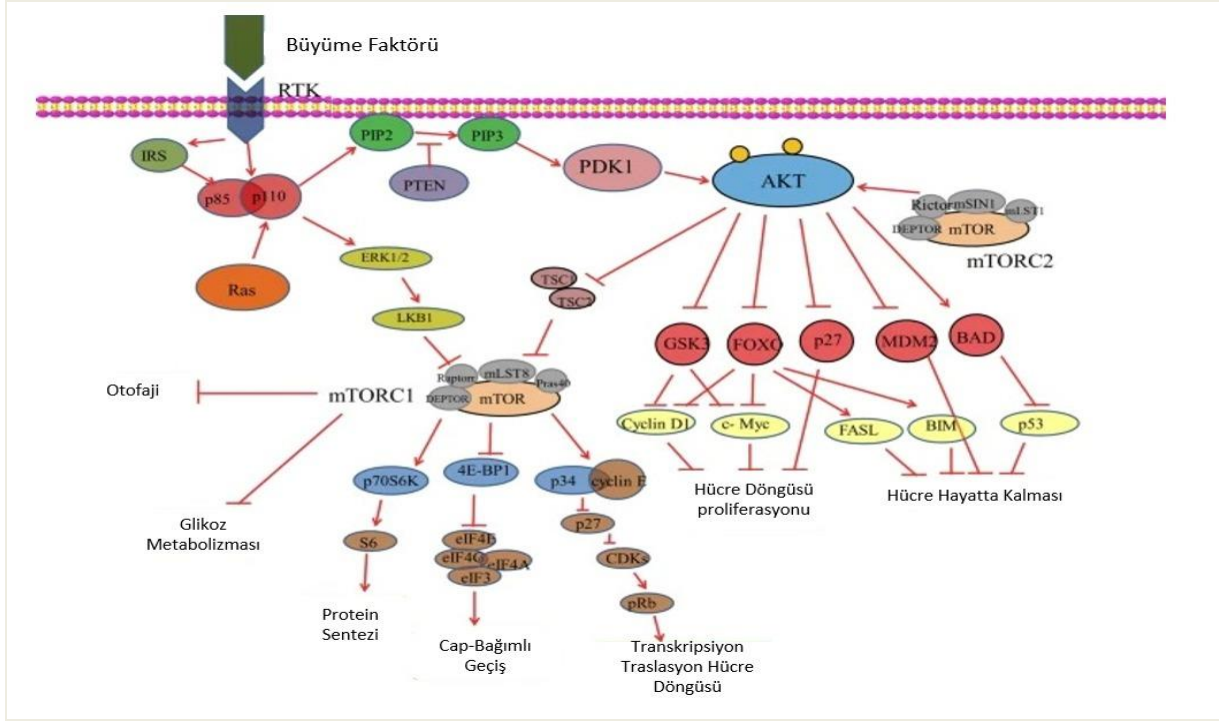
1. Giriş

1.1. PI3K/AKT/mTOR Sinyal Yolu

Fosfatidilinositol-3 kinaz (PI3K)/protein kinaz B/rapamisin memeli hedefi (PI3K/AKT/mTOR) sinyal yolu, hücrelerin hayatta kalması, hücre döngüsünün ilerlemesi, hücre büyümesi, proliferasyon, transkripsiyon ve translasyon gibi temel hücresel süreçlerde rol oynayan korunmuş bir sinyal yolağıdır (Glaviano ve ark., 2023). Kanserde ana düzenleyici olan önemli hücre içi yollardan biridir (Yang ve ark., 2019). PI3K/mTOR'daki düzensizliklerin insanlarda çeşitli kanser türlerinin gelişimi ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Saxton ve Sabatini 2017; Liu ve Sabatini 2020). Farklı kanser türlerinin tedavisinde PI3K/mTOR inhibitörlerinin geliştirilmesine yönelik çalışmalar yürütülmektedir (Ali ve ark., 2022).

mTOR, PI3K ailesinin içerisinde yer alan bir serin/treonin kinazdır (Chiarini ve ark. 2010; Zou ve ark. 2020). Translasyon, hücre göçü ve sağ kalımının yanında protein sentezinde önemli rol oynamakta ve ayrıca hücre metabolizmasının düzenlenmesinde görevli olduğu bilinmektedir (Moore ve ark. 2011). PI3K/AKT/mTOR yolunun aktivitesinde görülen artışların genellikle kanserde kötü prognoza ve kemoterapötik dirence neden olduğu bildirilmiştir (Steelman ve ark., 2016; Simioni ve ark., 2019).

Büyüme faktörleri, hücre yüzeyi membranındaki tirozin kinaz reseptörlerine bağlanır ve hücre içi PI3K'yi indükler. p85 ve p110 alt birimlerinden oluşan PI3K'nin aktivasyonu, hücre protein kinazları harekete geçirir ve buna bağlı olarak da bir serin/treonin kinaz olan AKT'nin de dâhil olduğu aşağı yönlü kinazları aktive eder (Wang ve ark. 2016) (Şekil 1). PI3K/mTOR yolu, kanser hücrelerinde sıklıkla aşırı aktive edilmektedir ve kanser hücrelerinin hızlı büyümesine, çoğalmasına ve metastazına katkı sağlamaktadır. Bu nedenle, PI3K/mTOR yolu kanser tedavisinde hedeflenen bir mekanizma haline gelmiştir (Teachey ve ark. 2006).



Şekil 1: PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun genel görünümü (Xu ve ark. 2020).

1.2. PI3K/AKT/mTOR Sinyal Yolunun Kanserle İlişkisi

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu, insan kanserlerinde farklı yukarı akış düzenleyicileri ve aşağı akış efektörlerini içeren karmaşık bir sinyalleşme zincirinin parçası olarak kritik öneme sahiptir (Dibble ve Cantley 2015). Tümörler, sınırlı besin ve oksijenin yanı sıra düşük pH ile de karakterize edilen ortamlarda hayatta kalabilmekte ve oluşumlarını tamamlayabilmektedirler. Hücrel stres durumunda hücrelerin hayatta kalmasının temel düzenleyicisi ve insan kanserlerinde de en sık aktive edilen yollardan biri PI3K/AKT/mTOR sinyal yoludur (Alzahrani 2019). Bu yolun kanser hücrelerindeki onkogenik aktivasyonu, besin taşıyıcılarının ve metabolik enzimlerin aktivitesini artırarak hücrel metabolizmayı yeniden programlar; bu sayede anormal şekilde büyümekte olan hücrelerin anabolik isteklerini destekler (Hoxhaj ve Manning 2020). *MTOR* geninde meydana gelen bazı mutasyonlar, mTOR'un kinaz aktivitesini artırarak aşağı yönde proliferatif yolların indüklenmesine neden olmaktadır (Laplanche ve Sabatini, 2012). *MTOR* mutasyonları, mesane kanseri gibi malign tümörlerde yaygın olarak görülmektedir (Zhang ve ark., 2017). Ayrıca, PI3K/AKT/mTOR yolunun önemli bir negatif düzenleyicisi olan PTEN (Fosfatase ve Tensin Homoloğu)'de meydana gelen fonksiyon kayıpları (örneğin, *PTEN* genindeki mutasyonlara bağlı olarak), sırasıyla PIP3 (Fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfat) birikimine, AKT'nin aşırı aktivasyonuna ve mTORC1/C2'nin aşırı aktivitesine yol açar. *PTEN* genindeki mutasyonlar genomik stabiliteyi bozar ve diğer zararlı mutasyonlarda da birikim gözlemlenir (Song ve ark. 2012).

2. mTOR İnhibitörleri

Allosterik inhibitörlerin (rapamisin, everolimus, temsirolimus vb.) yalnızca mTORC1'i hedef aldığı (Teachey ve ark. 2006; Steelman ve ark. 2016), ATP rekabetçi ve ikili inhibisyon için kullanılan inhibitörlerin ise PI3K/mTOR kompleksini hedef aldığı yapılan çalışmalarda anlaşılmıştır (Gazi ve ark. 2017). PI3K/AKT/mTOR yolunun sıklıkla aktive edildiği bir dizi tümör tipinde bu ajanların yalnızca mTORC1 kompleksini inhibe ettiği görülmüştür (Guertin ve Sabatini 2007). Ek olarak, mTORC1 inhibitörlerinin, mTORC2 aracılığıyla PI3K/AKT geri bildirim aktivasyonuna yol açtığı görülmüştür (Faivre ve ark. 2006). mTORC2 aracılı fosforilasyonun ve AKT aktivasyonunun durdurulamaması nedeniyle ilk geliştirilen inhibitörlerin etkinliği kısmen sınırlı olabilmektedir. Buna bağlı olarak da mTORC1 ve mTORC2'yi spesifik olarak ikili hedefleyen mTOR inhibitörlerinin kullanılması önem kazanmıştır (Carroll ve ark. 2017).

mTOR inhibitörleri, klinik öncesi deneylerde umut vermektedir ancak erken faz klinik denemelerde dirençli hücrelerin gelişimi ve spesifik olmayan sitotoksik etkileri bu ajanların kullanımını sınırlandırmıştır (Bendell ve ark. 2015). Yakın zamanlarda geliştirilen yeni mTOR inhibitörleri ile elde edilen bulgular bu algıyı yıkmakla birlikte; PI3K/AKT/mTOR sinyal yolağı inhibitörlerinin kombine olarak kemoterapi veya diğer hedefe yönelik ajanlarla birlikte kullanımının da oldukça etkili sonuçlar verdiği görülmüştür (Bartalucci ve ark. 2013).

İlk dönemlerde mTOR inhibitörleri ile büyük bir klinik başarı elde edilememesinin temel sebebi, ortaya çıkan yüksek toksisite ve ilaç direncine dayanmaktadır (Chen ve Zhou 2020). PI3K/AKT/mTOR yolunu hedef alan çok sayıda bileşik keşfedilmiş olmasına rağmen çok sınırlı sayıda inhibitör klinik kullanım onayı alabilmiştir (Chen ve Zhou 2020). Bu durumun sebeplerinden biri, FDA onaylı allosterik mTORC1 inhibitörlerinin de dâhil olduğu çoğu inhibitörün, tekli tedavi olarak kullanıldığında tedaviye yanıt oranlarının düşük kalmasıdır (Hudes ve ark. 2007). mTORC1 inhibitörleri tekli ajan olarak kullanıldığında genellikle mTORC1/S6K1 (ribozomal protein S6 kinaz 1) aracılı negatif geri besleme döngüsü bozulur ve bu da paradoksal olarak AKT'nin PI3K ve mTORC2 sinyalleme yoluyla aktivasyonuna yol açar. Başka bir ifadeyle, mTORC1 kompleksinin aktivitesinin baskılanması, iyi tanımlanmış substratlarından biri olan S6K1'in fosforilasyonunu azaltır ve bu durum, mTORC2 aktivitesinin artmasına yol açarak telafi edici bir mekanizmanın devreye girmesine neden olur (Sarbasov ve ark. 2005). Yapılan klinik çalışmalar PI3K/AKT/mTOR yolunu hedef alan inhibitör kombinasyonlarının, bu tür ajanlarla yapılan monoterapiden daha etkili olduğunu göstermiştir (Wu ve ark. 2022). Kombine terapinin monoterapiden daha iyi sonuç vermesinin temel nedeni, içsel ve adaptif dirençte yer alan hücresel mekanizmaların birlikte hedeflenmesidir (Janku ve ark. 2013).

PI3K/AKT/mTOR sinyal kaskatı birçok kanser türünde kanser hücrelerinin hayatta kalması için yapısal olarak aktive edilen sinyal yolu olmuştur (LoPiccolo ve ark. 2008). Kanser tedavilerinde önemli bir hedef olarak öne çıkan PI3K/AKT/mTOR yolak inhibitörleri, kapsamlı araştırmalara tabi tutulmuştur. Bu sinyal yolunun ilgi çekici terapötik hedef olmasının sebebi kanserin başlatılması ve

sürdürülmesinde rol alan hücrel süreçleri kontrol etmesine dayanmaktadır (LoPiccolo ve ark. 2008). Preklinik ve klinik çalışmalar, PI3K/AKT/mTOR yolunun aktivasyonunun birçok kanser türü için kötü bir prognostik faktör olduğunu ve tedavilere karşı direnç gelişimine katkıda bulunduğunu göstermektedir (LoPiccolo ve ark. 2008). Bunun yanında, PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun artmış aktivasyonunun, farklı hedefe yönelik tedavilere ve EGFR (Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü) aracılı endokrin tedavilere karşı gelişen dirençle de ilişkili olduğu gösterilmiştir (Miller ve ark. 2011). Kanser tedavisi için onaylanan ilk PI3K/mTOR yolu hedefli ajanlar rapamisin analogları temsirolimus ve everolimus olmuştur (Janku 2017). Bu derleme makalede ele alınan tüm mTOR inhibitörlerinin listesi ve bazı öne çıkan hücrel hedefleri makalenin sonunda Tablo 1’de özetlenmiştir.

Tablo 1. mTOR ihibitörlerinin özet listesi ve hücrel hedefleri hakkında kısa bilgiler.

mTOR inhibitörü	Hücrel hedefleri
<i>Rapamisin ve türevleri</i>	
Sirolimus	FKBP12’ye bağlanarak mTORC1 inhibisyonu.
Everolimus	FKBP12’ye bağlanarak mTORC1 inhibisyonu.
Temsirolimus	FKBP12’ye bağlanarak mTORC1 inhibisyonu.
Ridaforolimus	FKBP12’ye bağlanarak mTORC1 inhibisyonu.
<i>PI3K/mTOR ikili inhibitörleri</i>	
Dactolisib	mTORC1 ve mTORC2.
Bimiralisib	PI3K’nin α , β , γ ve δ izoformları, mTORC1&mTORC2.
Gedatolisib	PI3K’nin α izoformu, mTORC1&mTORC2.
Apitolisib	PI3K’nin α , β , γ ve δ izoformları, mTORC1&mTORC2.
<i>mTORC1/mTORC2 ikili inhibitörleri</i>	
XL388	S6K1 ve AKT(Ser473) fosforilasyonunu inhibe eder.
Omipalisib	PI3K’nin α , β , γ ve δ izoformları, mTORC1&mTORC2. fosfo-AKT’yi önemli ölçüde azaltır.
OSI-027	4E-BP1, S6K1 ve AKT fosforilasyonunu inhibe eder.
Sapanisertib	4E-BP1, S6K1 ve AKT(Ser473) fosforilasyonunu inhibe eder.
AZD8055	4EBP1 fosforilasyonunu inhibe eder. PI3K/AKT geri bildirim aktivasyonunu ortadan kaldırır.
Torin1	ATP-rekabetçi mTOR kinaz inhibitörü.
PP242	ATP-rekabetçi mTOR kinaz inhibitörü.
KU-0063794	4E-BP1 ve S6K1 fosforilasyonunu inhibe eder.
<i>ATR/mTOR ikili inhibitörleri</i>	
Torin 2	mTORC1&mTORC2. ATR’yi de inhibe etmektedir.
CC-115	ATR’nin hedef protein CHK1 fosforilasyonunda düşüş sağlar.
Gedatolisib	mTORC1&mTORC2. ATR üzerinde etkilidir. p70S6K ve 4EBP1 fosforilasyonunu inhibe eder.
AZD6738	ATR’yi inhibe ederek DNA onarım süreçlerini engeller. CHK1 ve p53 proteinlerinin fosforilasyonu etkiler.
SPK 98	ATR ve mTOR kinazlarını seçici bir şekilde inhibe eder.
<i>AKT/mTOR ikili inhibitörleri</i>	
Palomid-529	mTORC1&mTORC2. AKT’yi spesifik olarak hedefler.
WYE-125132	mTORC1&mTORC2. AKT’yi spesifik olarak hedefler.
MK-2206	mTORC1&mTORC2. AKT’nin tüm izoformlarını (AKT1, AKT2, AKT3) hedefleyebilir. GSK-3 β ve FOXO1 fosforilasyonunu inhibe eder.

2.1. Allosterik mTOR İnhibitörleri

İçsel direnç mekanizmalarının ve PI3K/AKT/mTOR inhibitörlerine karşı kazanılmış direnç mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için, yeni nesil dizileme teknolojileri de dahil olmak üzere

yüksek verimli moleküler profillemeye çalışmalarının etkili olacağı düşünülmektedir (Popova ve Jücker 2021). Alternatif bir strateji ise, mTORC1'i doğrudan etkilemeden mTORC2'yi seçici olarak hedef alan allosterik inhibitörlerin geliştirilmesidir (Alzahrani 2019). Bazı kanıtlar, PTEN inaktivasyonundan kaynaklanan tümör gelişimini engellemek için mTORC2'yi devre dışı bırakmanın yeterli olduğunu göstermektedir (Ali ve ark. 2022). Yalnızca mTORC2'yi inhibe eden moleküllerin tedavide daha etkili olabileceği düşünülmektedir (Liu ve ark. 2009). Kansere hastalarında mTOR inhibitörlerine verilen farklı tepkilerin altında yatan mekanizmalar oldukça karmaşıktır. Tümör organoidlerinin kullanıldığı ilaç testleri bu mekanizmaların aydınlatılabilmesini kolaylaştıracaktır (Xu ve ark. 2018; Xu ve ark. 2018).

2.2. Rapamisin ve Türevleri

Rapamisin (Sirolimus olarak da bilinir), ilk başlarda antifungal bir ajan olarak geliştirilmiştir (Vezina ve ark. 1975). Bir süre sonra immünoşüpresif (Thomson ve Woo 1989) ve anti-proliferatif (Grewe ve ark. 1999) özelliklere sahip olduğu kanıtlanmış ve hücre büyüme düzenlemesini incelemek için çok güçlü bir araç olduğu anlaşılmıştır (Zou ve ark. 2020). *Streptomyces hygroscopicus*'tan (*Streptomyces* türlerinden bir bakteri) izole edilen rapamisin, bilinen ilk mTOR inhibitörüdür (Vezina ve ark. 1975). Organ nakli reddinin önlenmesine yönelik bir bağışıklık bastırıcı olarak 1999 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Mao ve ark. 2022). Suda çözünürlüğünün düşük olması, kararsız yapısı ve mTOR aktivitesini tamamen inhibe edememesi klinik kullanımını kısıtlamaktadır (Magaway ve ark. 2019). Bu tür inhibitörler, 12 kDa büyüklüğünde bir protein olan FK506 (takrolimus)-bağlayıcı protein 12'ye (FKBP12) bağlandıktan sonra mTOR'un esas kinaz alanı olan rapamisin bağlanma bölgesi (veya FRB alanı) ile üçlü bir kompleks oluşturarak mTOR'un aktif bölgesini inhibe etmektedir (Grewe ve ark. 1999). Burada meydana gelen durum bir allosterik değişim ve buna bağlı olarak kinaz alanının inhibisyonudur (Liu ve ark. 2009).

Rapamisin'in suda çözünür bir türevi olan temsirolimus (CCI-779), 2007 yılında ileri seviye renal hücreli karsinom tedavisi için FDA tarafından onaylanmıştır (Gkountakos ve ark. 2018; Mao ve ark. 2022). FKBP12 ve temsirolimus kompleksi, kanser hücrelerinde mTORC1'e bağlanarak aktivitesini inhibe eder (Bukowski 2012; Ali ve ark. 2022). Bunun sonucu olarak da hücre döngüsü düzenleyici proteinlerin translasyonu bloke olur ve anjiyojenik büyüme faktörlerinin aşırı ekspresyonu önlenir (Schulze ve ark. 2014). Yapılan *in vitro* çalışmalar yüksek konsantrasyonlarda temsirolimusun FKBP12 yokluğunda da mTOR'a bağlandığını ve aktivitesini inhibe ettiğini göstermiştir (Ali ve ark. 2022).

Diğer bir suda çözünür rapamisin türevi olan everolimus (RAD001), mTORC1'e allosterik bağlanarak mTOR'u inhibe eder (Efeyan ve Sabatini 2010). Karaciğer transplantasyonu alıcılarında kullanımı 2013 yılında FDA tarafından onaylanmıştır (Mousa ve Keaveny 2019). Everolimus ve bir aromataz inhibitörü olan letrozol kombinasyonunun, letrozol ve plaseboya kıyasla önemli ölçüde daha yüksek oranda antitümör tepkileri oluşturduğu bildirilmiştir (Baselga ve ark. 2009).

Ridaforolimus (AP23573), mTOR kompleksinin bir parçası olan mTORC1'i inhibe eden ve aynı zamanda birinci nesil mTOR inhibitörleri olarak bilinen rapaloglar sınıfına aittir (Spreafico ve Mackay 2013). Birinci nesil mTOR inhibitörleri, mTOR'un FRB alanına bağlanmasına yardımcı olan FKBP12 ile daha yüksek afiniteye etkileşime girmektedir (Rodrik-Outmezguine ve ark. 2016). Ridaforolimus, rapamisine kıyasla daha yüksek suda çözünürlük, stabilite ve afiniteye sahiptir (Wang ve ark. 2024). Ridaforolimus katı tümörlerin ve hematolojik malignitelerin tedavisi için çeşitli klinik denemelerde test edilmiş ve endometriyal kanser, yumuşak doku ve kemik sarkomlarında ümit verici etkinlikler göstermiştir (Spreafico ve Mackay 2013). 2012 yılında FDA tarafından onaylanma başvurusu ek klinik çalışmaların gerekliliği ve tedaviye bağlı ciddi yan etkiler sebebiyle reddedilmiş ve Avrupa İlaç Ajansı'na (EMA) yapılan başvuru da geri çekilmiştir.

2.3. PI3K/mTOR İkili İnhibitörleri

Aynı mTOR inhibitörünün uzun süreli kullanımı ve/veya tek bir bağlanma bölgesinin hedeflenmesi sonucunda ilaca direnç gelişimi gözlemlenebilir. Kombine tedaviler, dual (ikili) inhibitörler veya birden fazla bağlanma bölgesini hedefleyen stratejiler, ilaç direnci sorununun çözümünde faydalı olacaktır (Mao ve ark. 2022). Bu sebeple birden fazla yola etki eden çift hedefli mTOR inhibitörleri geliştirilmektedir (Apsel ve ark. 2008). PI3K/mTOR ikili inhibitörleri hem PI3K'yi hem de mTOR'u inhibe ederek etkinliğini gösterir (Shan ve ark. 2024). Çift hedefli inhibitörler her iki holoenzimin de aktif bölgesini hedef alır ve bu sayede AKT'nin hem yukarı hem de aşağı yöndeki yolunu bloke eder (Serra ve ark. 2008). AKT'nin paradoksal aktivasyonunun mTORC1'in negatif düzenleyicileri ile meydana geldiği düşünülmektedir ve bu bağlamda kullanılacak olan çift PI3K/mTOR inhibitörleri ile bu sorundan kaçınılmış ve daha yüksek düzeyde antitümör aktivitesi elde edilmiş olacaktır (Janku 2017). PI3K'nın p110 alt birimi ile mTOR'un katalitik alanı yapısal olarak benzerdir. İkili PI3K/mTOR inhibitörleri bu benzerlikten yararlanılarak tasarlanmaktadır (Mao ve ark. 2022). FDA, henüz herhangi bir PI3K ve mTOR dual inhibitörüne onay vermemiştir; ancak bu mekanizmaları hedefleyen ve kanser tedavisinde potansiyel faydaları araştırılan bazı ilaçlar, klinik çalışmalarda değerlendirilmeye devam etmektedir (Mao ve ark. 2022). İlk adım olarak daha güçlü bir inhibitör tasarlamak amacıyla deneysel yeni nesil bir mTOR inhibitörü olan sapanisertib (MLN0128) ile rapamisinin birleşimiyle elde edilen RapaLink-1 geliştirilmiştir. RapaLink-1 ikili bağlanma inhibitörleri için başlangıç niteliğindedir (Kuroshima ve ark. 2020).

2.3.1. Dactolisib

Dactolisib (NVP-BEZ235), PI3K ve mTOR'u hedef alan bir dual inhibitördür (Chen ve Zhou 2020). Hem PI3K hem de mTOR'un eş zamanlı inhibisyonu, hücresel büyüme, metabolizma ve hayatta kalma süreçlerini düzenleyerek kanser tedavisinde önemli bir strateji sunar. Klinik denemelere giren ilk PI3K/mTOR dual inhibitörü olan Dactolisib, mTOR'a karşı 20,7 nM ve PI3K izoformlarına karşı 4–75 nM arasında değişen IC₅₀ değerlerine sahiptir (Serra ve ark. 2008). İlerlemiş pankreatik

nöroendokrin tümörler, renal hücreli karsinomlar, prostat kanserleri ve diğer ileri evre katı tümörler üzerinde yapılan prelinik ve klinik çalışmalarda, Dactolisib'in sınırlı etkinlik ve tolere edilebilirlik profili sergilediği rapor edilmiştir (Shan ve ark. 2024).

Dactolisib, PI3K ile birlikte hem mTORC1 hem de mTORC2 komplekslerini hedef alır; bu çift yönlü inhibisyon, hücrel büyüme ve metabolizmayı etkileyerek kanser hücrelerinin hayatta kalmasını engeller (Chapuis ve ark. 2010). Özellikle PI3K/AKT/mTOR yolunu baskılayarak hücrel proliferasyon, protein sentezi ve metabolizma üzerinde düzenleyici etki gösterir (Chiarini ve ark. 2010). Dactolisib'in klinik denemelerinde, meme, akciğer, böbrek gibi solid tümörlerde etkili olabileceği ve ayrıca lösemi/lenfoma gibi hematolojik malignitelerde de potansiyel etkinliğe sahip olabileceği değerlendirilmiştir (Chen ve ark. 2023).

2.3.2. Bimiralisib

Bimiralisib (PQR309), hem PI3K'nin hem de mTOR'un inhibitörü olarak klinik öncesi ve klinik çalışmalarda araştırılmaktadır (Tarantelli ve ark. 2018). PI3K'nin α , β , γ ve δ izoformlarını inhibe eden, oral yolla alınabilen seçici bir dual inhibitördür. Hem PI3K hem de mTORC1 ve mTORC2 komplekslerini hedef alarak, protein sentezi ve hücrel büyüme üzerinde doğrudan etkiler gösterirken, hücrel hayatta kalma ve metabolizma üzerinde dolaylı etkiler de yaratmaktadır (Yang ve ark. 2020). Bimiralisib ile yapılan faz I ve II klinik çalışmalarında, özellikle lenfoma hastalarında sınırlı etkinlik ve belirgin toksisite gözlemlenmiştir. Örneğin, relaps ve refrakter lenfoma hastalarında yapılan bir çalışmada, tedaviye yanıt oranı %14 olarak bulunmuş ve tedaviye bağlı ciddi yan etkiler (hiperglisemi, nötropeni, trombositopeni) %70 oranında bildirilmiştir (Collins ve ark. 2021). Bimiralisib'in beyin kan bariyerini geçebilme özelliği, diğer PI3K ve mTOR inhibitörlerinden farklı olarak, merkezi sinir sistemi malignitelerinde potansiyel bir tedavi seçeneği sunmaktadır (Beaufils ve ark. 2017). Bu özellik, tedaviye dirençli beyin tümörleri ve merkezi sinir sistemi lenfomaları gibi hastalıkların tedavisinde umut verici bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir. Özellikle akciğer kanseri, baş ve boyun kanserleri gibi solid tümörlerde ve lösemi ve lenfoma gibi hematolojik malignitelerde etkinliği araştırılmıştır (Tarantelli ve ark. 2014; Yang ve ark. 2020). Düşük IC₅₀ değerleri ve faz I klinik çalışmalarda elde edilen sonuçlarla birlikte PI3K/mTOR ikili inhibitörü olarak umut vericidir (Beaufils ve ark. 2017).

2.3.3. Gedatolisib

Gedatolisib (PKI-587), PI3K ve mTOR sinyal yollarını hedefleyen güçlü bir ATP rekabetçi inhibitördür. Bu bileşik, PI3K'nin yanı sıra mTOR'un hem mTORC1 hem de mTORC2 komplekslerini inhibe etme yeteneğiyle dikkat çeker. *In vitro* ve *in vivo* çalışmalarda, PI3K- α ve mTOR üzerindeki IC₅₀ değerleri sırasıyla 0,4 nM ve 1,6 nM olarak belirlenmiştir. Ayrıca, PI3K- γ üzerinde de 5,4 nM IC₅₀ değeri göstermektedir (D'amato ve ark. 2014; Alzahrani 2019). Gedatolisib'in antitümör etkinliği, çeşitli kanser türlerinde değerlendirilmiştir. Özellikle, MDA-MB-361 (meme kanseri), H1975 (akciğer

kanseri), HCT116 (kolon kanseri) ve U87MG (gliom) gibi insan tümör hücre hatlarında etkili olmuştur. Bu etkinlik, PI3K/AKT/mTOR yolunun baskılanması ve apoptoz indüksiyonu ile ilişkilendirilmiştir (Mallon ve ark. 2011; Freitag ve ark. 2017; Xie ve ark. 2021). Lenfoma ve lösemi gibi hematolojik malignitelerde de potansiyeli araştırılmıştır (Gazi ve ark. 2017). Faz I klinik denemeleri, bileşiğin güvenliğini ve farmakokinetik profilini değerlendirmiştir (Shapiro ve ark. 2015). Gedatolisib'in faz II klinik denemeleri halen devam etmekte olup, özellikle metastatik prostat kanseri ve HR+/HER2- (östrojen/progesteron reseptör pozitif, HER2 negatif) ileri evre meme kanseri gibi solid tümörlerde kombinasyon tedavileriyle etkinliği değerlendirilen bu çalışmalardan kısa süre içinde sonuç alınması beklenmektedir.

2.3.4. Apitolisib

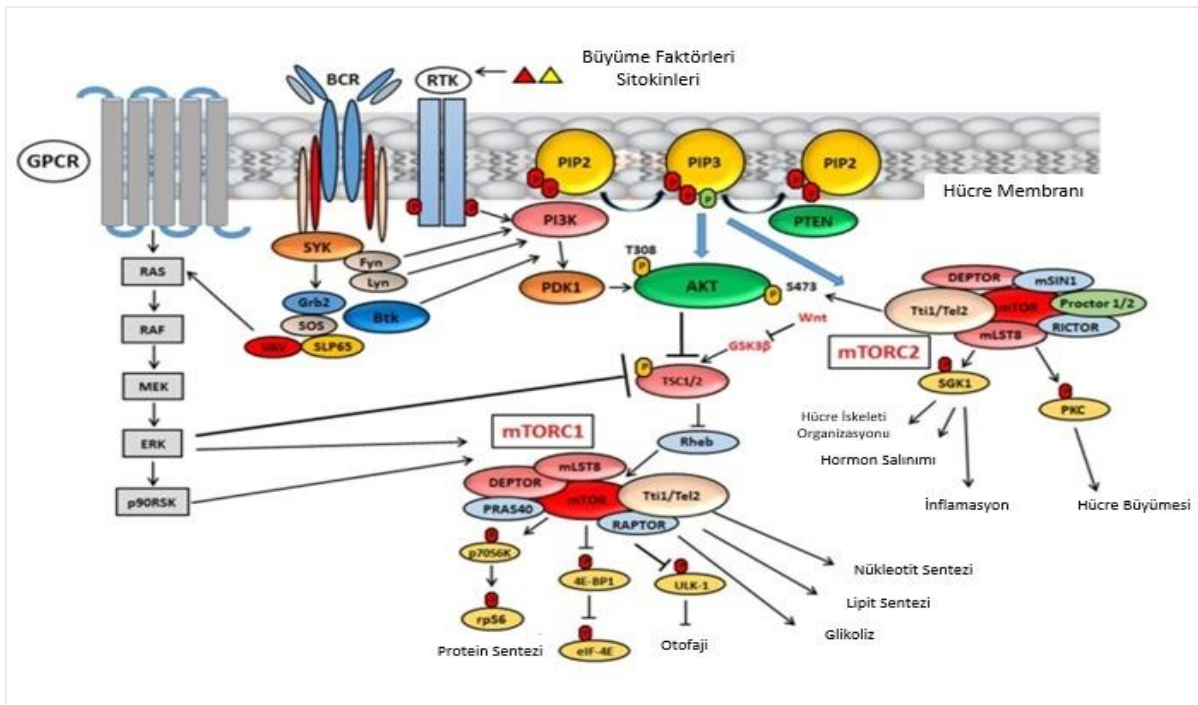
Apitolisib (GDC-0980), PI3K ve mTOR kinazlarını hedefleyen bir diğer PI3K/mTOR dual inhibitörüdür. PI3K izoformlarına karşı düşük nanomolar düzeyde inhibisyon göstermektedir (PI3K α : 5 nM, PI3K β : 27 nM, PI3K δ : 7 nM, PI3K γ : 14 nM) ve mTOR üzerindeki IC₅₀ değeri yaklaşık 17 nM'dir. Bu değerler, apitolisib'in hem PI3K hem de mTOR kinazları üzerinde güçlü ve seçici bir inhibitör profiline sahip olduğunu ortaya koymaktadır (Mao ve ark. 2022).

2016 yılında yayımlanan bir faz I klinik çalışmada, apitolisib'in 120 ileri evre solid tümörlü hastada güvenilirliği, doz toleransı ve erken antitümör etkinliği değerlendirilmiştir. Günlük 40 mg dozda uygulanan apitolisib, hedeflenen kinazları inhibe ederek fosfo-AKT seviyelerinde %90'dan fazla azalma sağlamıştır. Ayrıca, 40 mg dozda apitolisib uygulanan hastaların %66'sında, FDG-PET görüntülemesinde metabolik aktivitede %25'ten fazla azalma gözlemlenmiştir. Bu bulgular, apitolisib'in hedef modülasyonu sağladığını ve klinik etkinlik potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir (Dolly ve ark. 2016). Apitolisib, *PIK3CA* gen mutasyonu taşıyan tümörlerde, mutasyon taşımayanlara kıyasla daha yüksek antitümör aktivite göstermiştir. Bu bulgu, ilacın belirli genetik alt tiplerde daha yüksek etkinlik potansiyeline sahip olabileceğini düşündürmektedir (Dolly ve ark. 2016).

Apitolisib'in etkinliği, akciğer kanseri gibi solid tümörlerin yanı sıra lenfoma ve lösemi gibi hematolojik malignitelerde de incelenmiştir (Wallin ve ark. 2011; Omeljaniuk ve ark. 2021). Meme kanseri, pankreas kanseri, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve kolon kanseri hücre dizileri gibi farklı kanser hücreleri üzerinde anlamlı etkinlik gösterdiği yapılan çalışmalarda bildirilmiştir (Sutherlin ve ark. 2011). Sonuç olarak, apitolisib, PI3K ve mTOR yollarını hedefleyen etkili bir tedavi seçeneği sunmaktadır. Ancak, tedavi sırasında yan etkilerin yönetimi ve optimal dozun belirlenmesi önemlidir. Gelecekteki faz II ve III klinik çalışmalar, apitolisib'in etkinliğini ve güvenliğini daha ayrıntılı bir şekilde değerlendirecektir.

2.4. mTORC1/ mTORC2 İkili İnhibitörleri

mTOR, hücre döngüsünün ilerlemesini kontrol eden iki ana kompleks olan mTORC1 (mTOR Kompleks 1) ve mTORC2'yi (mTOR Kompleks 2) içermektedir (Laplane ve Sabatini 2012) (Şekil 2). mTORC1 esas olarak hücre büyümesini ve metabolizmasını düzenlerken, mTORC2 ise hücre çoğalmasını ve hayatta kalmasını kontrol etmektedir (Unni ve Arteaga 2019). mTORC1 ayrıca besin algılama rolünü de üstlenmektedir (Hoshii ve ark. 2014). mTORC1 inhibitörlerinin etki mekanizması daha iyi bilinmesine karşın; mTORC2'nin kanserdeki rolü net olarak bilinmemektedir fakat bazı kanser türlerinde aşırı eksprese olduğu bilinmektedir (Sabatini 2006; Guertin ve Sabatini 2007). mTORC2, RICTOR (Rapamisin Duyarsız mTOR Ortak Proteini) adı verilen bir molekülle bağlantılı olduğundan oldukça önemlidir, çünkü RICTOR molekülünün kaybı hücre için hayatidir (Ali ve ark. 2022). mTORC2'nin mTORC1'den ayrı olarak rapamisine karşı duyarsız olduğu bilinmektedir (Alzahrani 2019). RICTOR endojen mTORC2 kompleksinin bir bileşeni olup kompleksin bütünlüğü ve stabilitesinin korunmasında görev almaktadır (Zhao ve ark. 2020).



Şekil 2. mTORC1 ve mTORC2'nin sinyal mekanizmaları ve ana fonksiyonları (Simioni ve ark. 2019).

mTOR kompleksi TOR proteini ve onunla etkileşim halinde olan bir dizi protein ve enzimden oluşur (Sabatini 2006). Substratları arasında Ser/thr protein Kinaz, AKT, SGK1 (Serum/glukokortikoidle düzenlenen kinaz 1) ve PKC (Protein kinaz C) bulunmaktadır. PKC mTORC2 tarafından aktive edilmektedir (Sarbasov ve ark. 2006). AKT fosforilasyonunun büyüme, metabolizma, apoptoz gibi olaylarda büyük rolü olduğu bilinmektedir. mTORC2 ise AKT'yi Ser473 bölgesinden doğrudan fosforile ederek aktive etmektedir ve bu sebeple AKT'de meydana gelen bozulmalar mTORC2'de inhibisyona neden olacaktır (Sarbasov ve ark. 2006). Ayrıca mTORC2 büyüme ve iyon taşıma gibi görevleri olan ve bir kinaz olan SGK1'in de aktivasyonundan sorumludur. Bu da bize mTOR'da

meydana gelecek bir inhibisyonun SGK1'i de inhibe edeceğini gösterir (Guertin ve ark. 2006). PTEN molekülü fosfat ve tensinden oluşan bir tümör baskılayıcı proteindir ve PI3K/AKT/mTOR kompleksinin negatif düzenleyicisi olmasıyla birlikte; fosfatidilinositol (3,4,5)-trisfosfatın (PIP3) fosfatidilinositol (4,5)-bisfosfata (PIP2)'nin defosforilasyonundan sorumludur (Sanchez ve ark. 2019). mTOR, S6K1 tarafından Ser-2448 bölgesinde fosforile edilir ve bu fosforilasyon, mTOR'un kinaz aktivitesini düzenler (Ragupathi ve ark. 2024). AKT mTORC1'i inaktive edebilmek için TSC2 (Tüberoskleroz kompleksi 2)'yi fosforiller ve böylelikle mTORC1 inaktive olmuş olur (Manning ve Toker 2017).

TSC1 (Tüberoskleroz Kompleksi 1) ve TSC2'den oluşan heterodimer yapı mTORC1'in negatif düzenleyicisi olarak rol almaktadır ve bu kompleks mTORC1 aktivitesi için moleküler anahtar görevindedir (Chiang ve Abraham 2005). Yüksek stres koşullarında mTORC1 aktivitesi TSC1/TSC2 kompleksi tarafından bloke edilirken; büyüme faktörü uyarımı ve yüksek hücre büyüme koşullarının olduğu uygun koşullar altında TSC1/TSC2 kompleksinin mTORC1 aktivitesini etkinleştirdiği bilinmektedir (Laplanche ve Sabatini 2012). AKT ve ERK1/2 (Hücrel Dış Sinyal Düzenlenen Kinaz 1 ve 2) gibi yukarı akış sinyal kinazları, TSC1/2 kompleksini fosforile ederek inaktive ederler; bu durum, mTORC1'in aktive olmasına ve sonuç olarak eIF4E bağlayıcı protein 1 (4EBP1) ile S6K gibi translasyonel düzenleyicilerin fosforilasyonuna yol açar. Bu fosforilasyonlar, protein sentezinin artmasına ve hücrel büyümenin teşvik edilmesine neden olur (Schalm ve Blenis 2002; Ma ve Blenis 2009). S6K, translasyon mekanizmasının diğer bileşenlerini kodlayan mRNA'ların translasyonunu düzenler. Ayrıca, mTORC1 aracılığıyla, lizozomal biyogenez ve otofaji süreçlerinde önemli rol oynayan transkripsiyon faktörü EB (TFEB) aracılığıyla lizozomal fonksiyonu da kontrol eder (Simioni ve ark. 2019). mTORC1'in otofaji gibi katabolik yolları bloke ederek hücre büyümesini desteklediği bilinmektedir (Hong ve ark. 2017; Ma ve ark. 2017). mTORC2 spesifik olarak büyüme faktörlerini algılamaktadır ve bu sayede hücrenin hayatta kalmasını ve metabolizmasını kontrol edebilmektedir (Zou ve ark. 2020). Çeşitli kanser türlerinde mTORC2'nin aşırı eksprese edildiği bilinmektedir (Gkoutakos ve ark. 2018).

2.4.1. XL388

XL388 bileşiği, mTORC1 ve mTORC2'yi inhibe eden mTOR inhibitörlerinin yeni bir yapısal türü olarak keşfedilmiştir (Takeuchi ve ark. 2013; Zhu ve ark. 2016). Meme kanseri hücre hattı olan MCF-7 hücrelerinde, ribozomal protein S6 kinaz beta-1 (p70S6K) ve AKT (Ser473) fosforilasyonunu inhibe ettiği saptanmıştır (Takeuchi ve ark. 2013). XL388'in mTOR üzerindeki IC₅₀ değeri, mTORC1 için genellikle 8 nM, mTORC2 için ise 166 nM olarak belirlenmiştir (Takeuchi ve ark. 2013).

XL388, çeşitli kanser türleri ve diğer hastalıkların tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak değerlendirilmiştir (Dominguez ve ark. 2022). mTORC1'i inhibe ederek hücrel proliferasyonu baskılar ve bunun sonucunda mTORC2 üzerindeki etkilerinin, mTORC1 inhibisyonunu destekleyici olabileceği öne sürülmektedir (Zhu ve ark. 2016). XL388 inhibitörü, glioblastoma modellerinde

gösterdiği etkinlik nedeniyle klinik öncesi araştırmalarda potansiyel terapötik bir ajan olarak umut verici sonuçlar ortaya koymuştur (Zhong ve ark. 2020; Amin ve ark. 2021). Henüz herhangi bir klinik denemeye girmemiştir.

2.4.2. Omipalisib

Omipalisib (GSK2126458), GlaxoSmithKline (GSK) tarafından geliştirilen, PI3K ve mTOR sinyal yollarını inhibe eden güçlü bir bileşiktir. PI3K'nın α , β , γ ve δ izoformları ile mTORC1 ve mTORC2'yi hedef alır ve kanser hücrelerinde bu yolların aşırı aktivasyonunu engelleyerek tümör büyümesini sınırlayabilir (Knight ve ark. 2010; Leung ve ark. 2011; Munster ve ark. 2016; Feng ve ark. 2021). Omipalisib, PI3K α üzerinde 0,04 nM'lik düşük bir IC₅₀ değeri ile en etkili inhibitörlerden biri olarak tanımlanmıştır. Ayrıca, mTORC1 ve mTORC2 üzerinde sırasıyla 0,18 nM ve 0,3 nM'lik Ki değerleriyle yüksek selektiviteye sahiptir (Wu ve ark. 2022). mTORC1/C2 ATP rekabetçi çift inhibitörü olan Omipalisib, fare ksenograft modellerine bakıldığında, katı tümörlerde rapamisinden daha az etkilidir (Narov ve ark. 2017; Feng ve ark. 2021). Buna karşın mTORC1/C2'yi güçlü bir şekilde inhibe edebilir, fosfo-AKT'yi önemli ölçüde azaltabilir ve büyümeyi baskılayabilir (Leung ve ark. 2011). Bir faz I çalışması, Omipalisib'in böbrek, meme ve endometriyum kanserleri gibi ileri evre katı tümörlerde kalıcı objektif yanıtlar indüklediğini göstermiştir (Munster ve ark. 2016). Ancak, bu erken dönem bulgulara rağmen, ilacın klinik geliştirme sürecinde daha ileri fazlara geçildiğine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir.

2.4.3. OSI-027 (ASP7486)

Bir çalışmada imidazo [1,5- a] pirazin iskeletinden optimize edilmiş bir pirazolo [3,4- d] pirimidin-4-amin analogu geliştirilerek OSI-027 bileşiği elde edilmiştir (Crew ve ark. 2011). Katı tümör ve lenfoma tedavisinde OSI-027 bileşiği faz I klinik denemelerini tamamlamıştır. Yapılan araştırmalar sonucunda OSI-027'nin çeşitli kanser modellerinde 4E-BP1 (Ökaryotik çeviri başlatma faktörü 4E-bağlayıcı protein 1), S6K1 ve AKT'nin fosforilasyonunu tamamen inhibe ettiği ve rapamisine dirençli bir ksenograft modelinde güçlü antitümör etki gösterdiği gözlemlenmiştir (Bhagwat ve ark. 2011; Xu ve ark. 2021). mTORC1/C2'yi eş zamanlı hedefleyen bir inhibitör olarak sınıflandırılan OSI-027, deneysel bir kanser tedavi adayı olarak değerlendirilmiş, ancak klinik geliştirme sürecinde ilerleyememiştir (Bhagwat ve ark. 2011). OSI-027'nin mTORC1 üzerindeki IC₅₀ değeri 20-50 nM aralığındadır. mTORC2 üzerindeki IC₅₀ değeri ise 50-100 nM aralığındadır (Bhagwat ve ark. 2011).

2.4.4. Sapanisertib

Sapanisertib (INK128 veya MLN0128), bir mTORC1/C2 inhibitörüdür ve mTORC1 üzerinde özellikle etkilidir (Hayman ve ark. 2014; Jiang ve Wang 2015). AKT (Ser473), S6K1 ve 4E-BP1'in fosforilasyonunu aynı anda inhibe eden bu bileşik güçlü ve oldukça seçici bir mTORC1 ve mTORC2 inhibitörüdür (Hayman ve ark. 2014). Pankreas karsinomu hücre hatlarının radyosensitivitelerini

tanımlamak amacıyla yapılan ksenograft modeli temelli bir çalışmada Sapanisertib oral uygulamasının tümör anjiyogenezini ve tümör büyümesini inhibe ettiği bulunmuştur (Hayman ve ark. 2014; Satta ve ark. 2023). Başka bir çalışmada ise Sapanisertib ile rapamisin karşılaştırılmış ve sonuç olarak tüberoz skleroz ile ilişkili tümörleri olan hastalarda Sapanisertib'in daha etkili olduğu görülmüştür (Guo ve ark. 2018). Başka bir çalışmada ise B-hücreli akut lenfoblastik lösemi hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği ve koloni oluşumunu azalttığı saptanmıştır (Janes ve ark. 2013). IC₅₀'si 1 nM civarında olan Sapanisertib rapamisinden daha etkilidir (Hayman ve ark. 2014). Sapanisertib, mTORC1 ve mTORC2'yi hedefleyen bir inhibitör olarak, çeşitli kanser türlerinde klinik araştırmalarda değerlendirilmektedir. Farklı hastalık gruplarında yapılan faz II çalışmalarda, tedavi kombinasyonlarının bazı hastalarda klinik aktivite gösterdiği, ancak genel yanıt oranı hedeflerini karşılamadığı görülmüştür (Al-Kali ve ark. 2023; Han ve ark. 2023). İleride yapılacak çalışmaların, bu ilacın çeşitli tedavi kombinasyonları içerisindeki etkinliğini ve güvenliğini kapsamlı biçimde incelemesi, klinik uygulamalara önemli katkılar sağlayabilir.

2.4.5. AZD8055

AZD8055, AstraZeneca tarafından geliştirilmiş ve mTORC1/C2'yi hedefleyen bir ilaç adayı olarak ortaya çıkmıştır (Vaughan ve ark. 2011; Hadley ve ark. 2019). Rekombinant mTOR enzimi üzerinde elde edilen IC₅₀ değeri 0,13 nM olan AZD8055'in, farklı hücre modellerinde bu değeri 1–53 nM aralığında değişmekle birlikte, düşük nanomolar düzeyde kaldığı bildirilmiştir. Bu özellikleriyle AZD8055, güçlü ve seçici bir mTORC1/C2 inhibitörü olarak tanımlanmaktadır (Pike ve ark. 2013). Nörofibromatozis tip 1 (NF1) tedavisinde pediatrik hastalarda kullanılan, mitojen ile aktive olan protein kinaz kinaz (MEK) inhibitörü Selumetinib ile kombine kullanıldığında, apoptozun indüklenmesinde ve tümör büyümesinin baskılanmasında etkili olabilmektedir (Huang ve ark. 2011; Sun ve ark. 2022). Yapılan çalışmalar, AZD8055'in eIF4E bağlayıcı protein 1'in (4EBP1) çok bölgeli fosforilasyonunu tamamen inhibe ettiğini ve bu yolla cap-bağımlı translasyonu etkin biçimde baskıladığını ortaya koymuştur (Willems ve ark. 2012; Sun ve ark. 2022). AZD8055 ile tedavi edilen akut miyeloid lösemi hücrelerinde mTORC1'e bağlı PI3K/AKT geri bildirim aktivasyonunun da tamamen ortadan kaldırıldığı gözlemlenmiştir (Huang ve ark. 2011).

AZD8055 faz I klinik denemelerinde, ilacın güvenli bir şekilde tolere edildiği ve farmakokinetik özelliklerinin uygun olduğu gösterilmiştir; ancak sınırlı klinik etkinlik ve gözlemlenen terapötik yanıtların yetersizliği nedeniyle daha ileri faz çalışmalarına geçilmemiş ve klinik geliştirme süreci sonlandırılmıştır.

2.4.6. Torin1

ATP'ye rekabetçi bir mTOR inhibitörü olan Torin1'in, mTORC1'in tüm hedef proteinlerinin fosforilasyonunu etkili bir şekilde baskıladığı gösterilmiştir (Thoreen ve ark. 2009). Buna karşılık, rapamisin yalnızca belirli mTORC1 işlevlerini engelleyebilmekte, bazı fonksiyonlar üzerinde ise

yetersiz kalmaktadır. Bu durum, mTORC1'in hücrel yaşam için kritik olan, ancak rapamisinine dirençli işlevler barındırdığını ortaya koymaktadır. Torin1'in kullanımı, mTOR sinyal yollarının daha kapsamlı biçimde araştırılmasına olanak sağlamıştır. Bu özelliğiyle, klinik açıdan daha etkili mTOR inhibitörlerinin geliştirilmesine katkı sunabileceği düşünülmektedir (Thoreen ve ark. 2009). Torin1, hücrelerde mTORC1 substratlarının fosforilasyonunu yaklaşık 2 nM, mTORC2 substratlarının fosforilasyonunu ise yaklaşık 10 nM gibi düşük konsantrasyonlarda etkili bir şekilde inhibe edebilmektedir (Amin ve ark. 2021). Torin1'in, 450'den fazla kinazla karşılaştırıldığında mTOR'a karşı yaklaşık 100 kat daha yüksek seçicilik göstermesi, onu güçlü ve güvenilir bir deneysel mTOR inhibitörü haline getirmiştir (Thoreen ve ark. 2009). Ancak Torin1'in yüksek hedef seçiciliğine rağmen, düşük çözünürlük, kısa yarı ömür ve sınırlı oral biyoyararlanım gibi farmakokinetik dezavantajlar, klinik gelişimini önemli ölçüde kısıtlamıştır (Mao ve ark. 2022).

Özellikle mTORC1'i hedef alan bir inhibitör olması sebebiyle kanser tedavilerinin yanı sıra metabolik bozuklukların yönetiminde potansiyel bir tedavi olarak değerlendirilmektedir. mTORC1'in enerji dengesini ve metabolizmayı düzenlemesi, bu inhibitörleri obezite ve tip 2 diyabet gibi hastalıkların tedavisinde umut verici bir seçenek haline getirmektedir. Ancak, uzun süreli kullanımları metabolik yan etkilerle ilişkilendirilebileceğinden, dikkatli bir yönetim gereklidir (Vogel ve ark. 2015).

2.4.7. PP242

PP242, bir diğer mTORC1 ve mTORC2 ikili inhibitörüdür (Zeng ve ark. 2012; Lu ve ark. 2020). mTORC1'in aktivitesini engelleyerek, hücrelerin protein sentezini ve büyümesini kısıtlar. Bu, özellikle kanser tedavisinde faydalı olabilir çünkü mTORC1'in aşırı aktivasyonu tümörlerin büyümesini desteklediği bilinmektedir (Ali ve ark. 2022). Preklinik araştırmalarda ve bazı klinik çalışmalarda test edilmiştir (Xing ve ark. 2014; Lu ve ark. 2020). PP242'nin kimyasal yapısı, onun mTOR'a özgül bağlanmasına ve inhibe edici etkisini gerçekleştirmesine olanak sağlarken; PP242, ATP ile bağlanarak mTOR'un aktif formuna geçmesini engeller (Apsel ve ark. 2008). Bu mekanizma, mTOR'un hedef proteinlere fosfat grupları eklemesini durdurarak hücrel büyüme ve proliferasyonu azaltır (Xing ve ark. 2014). PP242'nin mTOR aktivitesini inhibe edici IC₅₀ değerleri 1-10 nM aralığındadır (Ducker ve ark. 2014).

2.4.8. KU-0063794

KU-0063794, özellikle mTOR inhibitörü olarak bilinen bir bileşiktir ve mTORC1/C2 üzerinde etkilidir (Syed ve ark. 2013; Jeon ve ark. 2022). mTORC1'in aktivitesini inhibe ederek bu süreçleri hedefler, protein sentezini, hücre büyümesini ve metabolizmayı düzenler ve buna bağlı olarak da hücrenin çevresel streslere ve besin durumuna yanıtını kontrol eder (Yongxi ve ark. 2015; Jeon ve ark. 2022).

KU-0063794, preklinik çalışmalarda ve bazı klinik araştırmalarda değerlendirilmiş, etkinliği ve potansiyel yan etkileri incelenmiştir (García-Martínez ve ark. 2009). mTORC1 üzerindeki IC₅₀

değerleri 10-20 nM aralığındayken; mTORC2 üzerindeki IC₅₀ değerleri ise 20-30 nM aralığındadır (Malagu ve ark. 2009). KU-0063794, mTORC1'in hedef proteinleri olan p70S6K ve 4EBP1 üzerindeki fosforilasyon seviyelerinde belirgin bir azalma sağlar (Pike ve ark. 2013).

2.5. ATR mTOR İkili İnhibitörleri

ATR (Ataksi telanjiektazi ve Rad3 ile ilişkili protein) ve mTOR arasındaki ilişki, DNA onarım yolları ve hücresel büyüme süreçleri arasındaki etkileşimleri anlamak açısından önemlidir (Nam ve Cortez 2011). ATR, DNA onarımında ve hücresel stres yanıtında önemli bir protein kinazdır ve özellikle DNA hasarına yanıt olarak aktive olmaktadır (Fokas ve ark. 2014). ATR, genellikle DNA çift sarmalında veya DNA replikasyonu sırasında meydana gelen hasarı tespit eder ve DNA onarımını düzenleyen sinyal yollarını aktive eder; bu da hücre döngüsünün duraklatılması ve DNA onarım mekanizmalarının başlatılması anlamına gelir (Fokas ve ark. 2014). ATR, hücre döngüsünün G2/M aşamasında duraklamayı başlatarak, hasarlı DNA'nın onarılmasını sağlar ve doğru hücre bölünmesini destekler (de Leuw ve Stephan 2017). Ayrıca genetik materyalin stabilitesini korur ve mutasyon riskini azaltır (Brown ve Baltimore 2003).

ATR ve mTOR arasındaki etkileşim, hücresel stres yanıtı ve genetik stabilite ile hücresel büyüme ve metabolizma arasındaki dengeyi sağlar ve DNA hasarına yanıt olarak mTORC1'in aktivitesini etkileyebilir (Liu ve ark. 2013; Tangudu ve ark. 2023). ATR, hücresel stres yanıtını modifiye ederek mTORC2'nin aktivitesini etkileyebilir. mTORC2, AKT gibi hedef kinazları fosforilleyerek hücre hayatta kalma sinyallerini destekler ve ATR'nin mTORC2 üzerindeki etkisi, hücre iskeletinin düzenlenmesi ve metabolizmanın kontrolü üzerinde rol oynar (Selvarajah ve Carroll 2016). ATR ve mTOR, yaşlanma ve genetik hastalıkların anlaşılması açısından da önemlidir. DNA onarım yollarının ve hücresel büyüme sinyallerinin düzenlenmesi, hücresel yaşlanma süreçlerini etkileyebilir (Selvarajah ve Carroll, 2016). Bu yolların detaylı anlaşılması, genetik hastalıklar, kanser ve metabolik bozukluklar gibi çeşitli sağlık sorunlarına yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine yardımcı olabilir.

ATR inhibitörleri, şu an FDA onayı almamış olsa da, kanser tedavisinde potansiyel terapötik ajanlar olarak klinik araştırmalarda değerlendirilmektedir. ATR'nin DNA hasar yanıtındaki rolü nedeniyle, bu inhibitörler, kanser hücrelerinde DNA onarımını hedefleyerek terapötik etkiler gösterebilir. Ancak, etkinlik ve güvenlik profillerinin tam olarak doğrulanabilmesi için daha fazla araştırma gerekmektedir (Barnieh ve ark. 2021). ATR ve mTOR ikili inhibitörleri, tek hedefli tedavilere göre daha geniş bir terapötik etki sağlar. ATR, DNA hasar yanıtını düzenlerken, mTOR hücre büyümesi ve metabolizmasını kontrol eder. Bu ikili inhibisyon, her iki yolda da aynı anda engellemeler yaparak kanser hücrelerinin hayatta kalma ve direnç mekanizmalarını daha etkin bir şekilde hedefler. Böylece, tek hedefli tedavilere kıyasla daha güçlü ve sürdürülebilir tedavi sonuçları elde edilebilir.

2.5.1. *Torin 2*

Torin 1 bileşiğindeki bir propiyonilpiperazin grubunun çıkarılması ve aminopiridin kısmının kinolin ile değiştirilmesiyle Torin 2 bileşiği elde edilmiştir (Thoreen ve ark. 2009). Güçlü mTOR aktivitesine ve iyi bir seçiciliğe sahip olan Torin 2 yüksek oranda biyoyararlanım ve metabolik stabilite göstermektedir (Liu ve ark. 2011).

Torin2 bir mTOR/ATR ikili inhibitörüdür ve mTOR sinyal yolunun inhibe edilmesi yoluyla çeşitli biyolojik süreçleri düzenler (Liu ve ark. 2013). mTOR'un hem mTORC1 hem de mTORC2 üzerindeki etkileri ile dikkat çekerken aynı zamanda ATR'yi de inhibe etmektedir ve bu özelliği onu kanser ve diğer hastalıkların tedavisinde potansiyel bir ajan olarak kullanılmasının önünü açmıştır (Shaik ve ark. 2018). Torin 2, geniş çaplı klinik çalışmalarda değerlendirilmemiştir, ancak temel araştırmalarda ve hayvan modellerinde önemli sonuçlar elde edilmiştir (Udayakumar ve ark. 2016).

2.5.2. *CC-115*

CC-115, hem mTOR hem de ATR inhibitörü olarak işlev görebilen bir bileşiktir ve bu özellikleri nedeniyle kanser tedavisinde potansiyel bir terapötik ajan olarak kullanılmaya başlanmıştır (Faulhaber ve ark. 2021). ATR üzerinde çok yüksek oranında bir inhibisyon sağlayabilmektedir (Mao ve ark. 2024). *In vitro* çalışmalarda CC-115 inhibitörünün kullanımıyla ATR'nin hedef proteini olan CHK1 (Kontrol noktası Kinaz 1) üzerindeki fosforilasyon seviyelerinde belirgin bir düşüş gözlemlenmiştir (Dobler ve ark. 2020). Ayrıca, DNA-bağımlı protein kinaz (DNA-PK)/mTOR ikili inhibitörü olarak da kullanılabilir (Tsuji ve ark. 2017).

CC-115'in faz I ve Ib klinik çalışmaları, ilacın ileri evre solid ve hematolojik malignitelere güvenli bir şekilde tolere edildiğini ve farmakodinamik düzeyde anlamlı biyolojik yanıtlar oluşturduğunu ortaya koymuştur. Özellikle prostat kanseri ve glioblastoma gibi tümörlerde hastalık stabilizasyonu ve tümör belirteçlerinde gözlemlenen azalma, tedavi açısından umut verici sonuçlar sunmaktadır. Klinik değerlendirmeleri halen devam eden CC-115'in, özellikle kombinasyon tedavileri ve biyobelirteç temelli hasta seçimi bağlamında potansiyel taşıdığı düşünülmekte ve bu doğrultuda klinik araştırmalar sürdürülmektedir (Munster ve ark. 2019; Zhao ve ark. 2024).

2.5.3. *Gedatolisib*

Gedatolisib (PF-05212384) deneysel bir mTOR inhibitörü ve aynı zamanda bazı nörolojik hastalıkların tedavisinde kullanılan bir bileşendir (Leiker ve ark. 2015). mTORC1 ve mTORC2 üzerinde etkili olmasının yanında ATR üzerinde de etkilidir (Brana ve ark. 2017). Gedatolisib, mTORC1'in hedef proteinleri olan p70S6K ve 4EBP1 fosforilasyon seviyelerinde belirgin bir azalmaya sebep olmaktadır (Kaur ve ark. 2022). mTOR üzerinde 1 nM'lik IC₅₀ değeriyle dikkat çekmektedir (Mallon ve ark. 2011). Klinik öncesi modellerde yüksek antitümör aktivitesi sergilemiştir (Freitag ve ark. 2017). Gedatolisib, aynı zamanda PI3K/mTOR ikili inhibitörü olarak da sınıflandırılabilir (Shapiro ve ark. 2015). Gedatolisib, endometrial kanser (Del Campo ve ark.

2016), çeşitli ileri evre katı tümörler (Klinik deneme numarası: NCT02069158) ve akut miyeloid lösemi (Klinik deneme numarası: NCT02438761) gibi çeşitli malignitelere erken faz klinik çalışmalarda araştırılmıştır. Güncel klinik araştırmalar ise ağırlıklı olarak HR+/HER2- ileri evre meme kanseri hastalarına yönelik olarak yürütülmekte olup, bu kapsamda ilaç faz 3 aşamasına ulaşmıştır (Klinik deneme numarası: NCT06757634).

2.5.4. AZD6738

AZD6738, ATR'yi inhibe ederek DNA onarım süreçlerini engeller; bu da kanser hücrelerinde DNA hasarının birikmesine ve hücre ölümüne yol açar (Jones ve ark. 2013; Foote ve ark. 2018). AZD6738, ATR kinazını hedefleyen seçici bir inhibitör olarak da kullanılmaktadır (Jones ve ark. 2013). AZD6738 genellikle, diğer kemoterapötik ajanlar, hedefe yönelik tedaviler ve immünoterapilerle kombinasyon halinde kullanılabilir (Lee ve ark. 2020). Kombinasyon tedavileri, kanser hücrelerinin tedaviye karşı geliştirdiği direnç mekanizmalarını aşmak için tercih edilir. AZD6738, ATR'nin hedefleri olan CHK1 ve p53 gibi proteinlerin fosforilasyon seviyelerini etkiler (Rundle ve ark. 2017). AZD6738 ile tedavi edilen hücrelerde, ATR hedeflerinin fosforilasyon seviyelerinde belirgin bir azalma gözlemlenmiştir (Rundle ve ark. 2017).

2.5.5. SPK 98

SPK 98, ATP rekabetçi mTOR ve ATR ikili kinaz inhibitörü olarak tasarlanmış bir Torin 2 analogudur (Bhakuni ve ark. 2020; Mao ve ark. 2022). Hem AKT hem de mTOR'u hedefleyerek hücre büyümesini inhibe eder (Mao ve ark. 2022). İnsan kolon kanseri hücre hattı HCT116'da, ATR ve mTOR kinazlarını seçici bir şekilde inhibe etmiştir. Bu inhibisyon, hücre döngüsünde G1/S fazında duraklamaya ve erken kromatin kondansasyonuna yol açmıştır (Bhakuni ve ark. 2020). Düşük konsantrasyonlarda hem *in vitro* hem de *in vivo* modellerde yüksek etkinlik gösteren SPK 98, geliştirilmiş farmakokinetik profili ve genetik seçiciliği sayesinde dirençli kanser türlerine karşı potansiyel bir hedef ajan olarak öne çıkmaktadır (Bhakuni ve ark. 2020). Klinik etkinliğini ve güvenliğini değerlendirmek için daha fazla klinik öncesi ve klinik araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.6. AKT mTOR İklili İnhibitörleri

AKT, hücresel büyüme, metabolizma, hayatta kalma ve proliferasyon gibi temel süreçleri düzenleyen bir kinazdır. Aynı zamanda PI3K/AKT/mTOR sinyal yolunun merkezi bir bileşeni olarak, hücrelerin birçok dış ve iç uyarana karşı yanıtlarını koordine eder (Fayard ve ark. 2005). AKT, fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfat (PIP3) aracılığıyla aktif hâle gelir. PIP3, AKT'nin plazma zarına translokasyonunu sağlar ve burada fosforilasyon yoluyla aktifleşmesini mümkün kılar (Whiteman ve ark. 2002). mTOR, hücresel büyüme, protein sentezi, metabolizma ve hücre döngüsü üzerinde düzenleyici bir rol oynayan bir serin/treonin kinazdır (Ali ve ark. 2022). AKT ve mTOR'un çift inhibisyonu, bu sinyal yollarının koordineli olarak baskılanması yoluyla terapötik etkinliğin artırılmasını hedefleyen bir stratejidir.

AKT, mTORC1'i doğrudan veya dolaylı olarak aktive edebilir (Glaviano ve ark. 2023). Ayrıca, mTORC1'in negatif düzenleyicileri olan tüberin ve hamartin gibi proteinleri fosforile ederek mTORC1'in aktivitesini modüle edebilir (Dan ve ark. 2002). Bu fosforilasyon, mTORC1'in aktivitesini artırarak hücreSEL büyüme ve protein sentezini teşvik eder. Diğer yandan, mTORC2, AKT'nin fosforilasyonunu doğrudan düzenler ve AKT'nin Ser473 pozisyonundaki fosforilasyonu, mTORC2 tarafından gerçekleştirilir; bu da AKT'nin aktivitesinin artmasına yol açar (Han ve ark. 2007). mTORC2'nin AKT ile etkileşimi, hücre iskeletinin düzenlenmesi, hücre hareketliliği ve metabolizmanın kontrolü gibi temel hücreSEL süreçleri etkiler (Bermudez ve ark. 2022). AKT ve mTOR sinyal yolları, birçok kanser türünde anormal şekilde aktive olabilir. Bu yolların birlikte inhibe edilmesi, kanser tedavisinde potansiyel bir terapötik strateji olarak araştırılmaktadır.

2.6.1. Palomid-529

Palomid-529 (P-529), bir AKT inhibitörüdür. AKT'yi spesifik olarak hedefleyerek bu kinazın etkilerini inhibe eder (Diaz ve ark. 2009). Bu inhibisyon, kanser hücrelerinin büyümesini ve hayatta kalmasını engelleyebilir, hücreSEL apoptozu teşvik edebilir ve kanser tedavisinde etkili olabilir. Palomid-529, özellikle AKT'nin aşırı aktif olduğu kanser türlerinde etkilidir (Xue ve ark. 2008). Bu kanserler arasında meme kanseri, akciğer kanseri, prostat kanseri gibi solid tümörler ve hematolojik maligniteler yer almaktadır (Diaz ve ark. 2009). Palomid-529, mTORC2/AKT ikili inhibitörü olarak, hem AKT hem de mTORC2 sinyalini sürekli olarak aşağı regüle eder ve *PTEN* mutant kanser türlerinde etkili bir inhibitör olarak kullanılmaktadır (Xue ve ark. 2008). Palomid-529'un mTORC1 üzerindeki IC₅₀ değeri 25-50 nM aralığındayken, mTORC2 üzerindeki IC₅₀ değeri 40-70 nM arasında değişmektedir. AKT üzerindeki IC₅₀ değeri ise genellikle 15-35 nM aralığındadır (Sherris 2008; Gravina ve ark. 2014).

2.6.2. WYE-125132

WYE-125132, mTOR ve AKT sinyal yollarını hedefleyen deneysel bir inhibitördür. WYE-125132'nin mTORC1 üzerindeki IC₅₀ değeri 15-30 nM aralığındadır. mTORC2 üzerindeki IC₅₀ değeri ise 30-60 nM aralığındadır. WYE-125132'nin AKT üzerindeki IC₅₀ değeri genellikle 20-40 nM aralığındadır. WYE-125132, mTORC1 hedefi olan p70S6K ve 4EBP1 üzerindeki fosforilasyon seviyelerinde azalma sağlar (Yu ve ark. 2009). Preklinik çalışmalarda, WYE-125132'nin meme, glioma ve akciğer kanser modellerinde %45-60 oranında bir büyüme inhibisyonu sağladığı bildirilmiştir (Yu ve ark. 2010).

2.6.3. MK-2206

MK-2206, diğer bir AKT ve mTOR ikili inhibitörüdür (Chen ve ark. 2022). MK-2206, küçük molekül bir bileşendir ve özellikle AKT'nin tüm izoformlarını (AKT1, AKT2, AKT3) hedefleyen bir yapıdadır (Chilamakuri ve Agarwal 2022). MK-2206 ile tedavi edilen hücrelerde, AKT'nin fosforilasyonunu hedefleyen GSK-3β (Glikogen sentaz kinaz-3 beta) ve FOXO1 (Forkhead box O1)

üzerindeki fosforilasyon seviyelerinde önemli oranında bir azalma gözlemlenmiştir (An ve ark. 2020). MK-2206'nın mTORC1 üzerindeki dolaylı etkisi, mTORC1 hedefi olan p70S6K ve 4EBP1 üzerindeki fosforilasyon seviyelerinde yüksek oranında bir azalma olarak gözlemlenmiştir (Mi ve ark. 2015). Bu etkiler, AKT'nin mTORC1'le olan ilişkisini dolaylı olarak modüle ettiğini gösterir.

3. Sonuç ve Gelecek Perspektifler

PI3K/AKT/mTOR sinyal yolu, kanser hücrelerinin büyüme, proliferasyon, metabolizma ve hayatta kalma süreçlerinde merkezi bir rol oynamaktadır. Bu yolakta yer alan mTOR'un, özellikle mTORC1 ve mTORC2 kompleksleri aracılığıyla gerçekleştirdiği biyolojik işlevler, onu kanser tedavisinde önemli bir terapötik hedef haline getirmiştir. Bu doğrultuda geliştirilen allosterik mTOR inhibitörleri, PI3K/mTOR ikili inhibitörleri ve mTORC1/mTORC2'yi hedefleyen ajanlar, prelinik ve erken faz klinik çalışmalarda umut verici sonuçlar ortaya koymuştur.

Bununla birlikte, bu inhibitörlerin klinik uygulamalarda karşılaştığı temel sınırlılıklar arasında ilaç direnci, sınırlı biyoyararlanım ve toksisite yer almaktadır. Bu sorunların üstesinden gelmek amacıyla, hem daha özgül hem de daha az toksik etkiye sahip yeni nesil inhibitörlerin geliştirilmesine yönelik çalışmalar sürdürülmektedir. Ayrıca, mTOR yolu ile ilişkili diğer moleküler hedeflerin (örneğin AKT, ATR) aynı anda inhibisyonunu sağlayan çok hedefli stratejiler, direnç mekanizmalarının üstesinden gelmede etkili bir yaklaşım olarak değerlendirilmektedir.

Gelecekteki araştırmaların, PI3K/AKT/mTOR yolunun tüm yönleriyle daha iyi anlaşılmasına, özellikle ilaç direnci mekanizmalarının aydınlatılmasına ve kombinasyon tedavi stratejilerinin klinik etkinliğinin artırılmasına odaklanması büyük önem taşımaktadır. Moleküler düzeyde bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi, bu sinyal yolunu hedefleyen tedavi rejimlerinin başarısını artırabilir. Ayrıca, tümör organoidleri ve ileri düzey moleküler profilleme teknikleri, hasta spesifik tedavi stratejilerinin belirlenmesinde önemli bir araç olarak öne çıkmaktadır. Sonuç olarak, PI3K/AKT/mTOR yolunun hedeflenmesi, kanser tedavisinde güçlü bir potansiyel sunmaktadır. Bu alanda sürdürülecek çok disiplinli ve kapsamlı çalışmalar, tedavi etkinliğini artırma ve hastaların yaşam kalitesini iyileştirme açısından kritik katkılar sağlayacaktır.

Teşekkür

Herhangi bir maddi destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması Beyanı

Herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Araştırmacıların Katkı Oranı Beyan Özeti

Makalenin başlıca ve tek yazarı, yazım ile ilgili tüm süreçleri tek başına yürütmüştür. Katkı oranı tamdır.

Kaynakça

- Al-Kali A., Aldoss I., Atherton PJ., Strand CA., Shah B., Webster J., Bhatnagar B., Flatten KS., Peterson KL., Schneider PA., Buhrow SA., Kong J., Reid JM., Adjei AA., Kaufmann SH. A phase 2 and pharmacological study of sapanisertib in patients with relapsed and/or refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Med* 2023; 12(23): 21229-21239.
- Ali ES., Mitra K., Akter S., Ramproshad S., Mondal B., Khan IN., Islam MT., Sharifi-Rad J., Calina D., Cho WC. Recent advances and limitations of mTOR inhibitors in the treatment of cancer. *Cancer Cell International* 2022; 22(1): 284.
- Alzahrani AS. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside. Elsevier; 2019.
- Amin AG., Jeong SW., Gillick JL., Sursal T., Murali R., Gandhi CD., Jhanwar-Uniyal M. Targeting the mTOR pathway using novel ATP-competitive inhibitors, Torin1, Torin2 and XL388, in the treatment of glioblastoma. *International Journal of Oncology* 2021; 59(4): 83.
- An J., He H., Yao W., Shang Y., Jiang Y., Yu Z. PI3K/Akt/FoxO pathway mediates glycolytic metabolism in HepG2 cells exposed to triclosan (TCS). *Environment International* 2020; 136(105428).
- Apsel B., Blair JA., Gonzalez B., Nazif TM., Feldman ME., Aizenstein B., Hoffman R., Williams RL., Shokat KM., Knight ZA. Targeted polypharmacology: discovery of dual inhibitors of tyrosine and phosphoinositide kinases. *Nature Chemical Biology* 2008; 4(11): 691.
- Barnieh FM., Loadman PM., Falconer RA. Progress towards a clinically-successful ATR inhibitor for cancer therapy. *Current research in pharmacology and drug discovery* 2021; 2(100017).
- Bartalucci N., Tozzi L., Bogani C., Martinelli S., Rotunno G., Villeval JL. ve Vannucchi AM. Co-targeting the PI3K/mTOR and JAK2 signalling pathways produces synergistic activity against myeloproliferative neoplasms. *J Cell Mol Med* 2013; 17(11): 1385-1396.
- Baselga J., Semiglazov V., van Dam P., Manikhas A., Bellet M., Mayordomo J., Campone M., Kubista E., Greil R., Bianchi G. Phase II randomized study of neoadjuvant everolimus plus letrozole compared with placebo plus letrozole in patients with estrogen receptor-positive breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2009; 27(16): 2630-2637.
- Beaufils F., Cmiljanovic N., Cmiljanovic V., Bohnacker T., Melone A., Marone R., Jackson E., Zhang X., Sele A., Borsari C. 5-(4, 6-Dimorpholino-1, 3, 5-triazin-2-yl)-4-(trifluoromethyl) pyridin-2-amine (PQR309), a potent, brain-penetrant, orally bioavailable, pan-class I PI3K/mTOR inhibitor as clinical candidate in oncology. *Journal of Medicinal Chemistry* 2017; 60(17): 7524-7538.
- Bendell JC., Kelley RK., Shih KC., Grabowsky JA., Bergsland E., Jones S., Martin T., Infante JR., Mischel PS., Matsutani T., Xu S., Wong L., Liu Y., Wu X., Mortensen DS., Chopra R., Hege K., Munster PN. A phase I dose-escalation study to assess safety, tolerability, pharmacokinetics, and preliminary efficacy of the dual mTORC1/mTORC2 kinase inhibitor

- CC-223 in patients with advanced solid tumors or multiple myeloma. *Cancer* 2015; 121(19): 3481-3490.
- Bermudez T., Sammani S., Song JH., Hernon VR., Kempf CL., Garcia AN., Burt J., Hufford M., Camp SM., Cress AE. eNAMPT neutralization reduces preclinical ARDS severity via rectified NFkB and Akt/mTORC2 signaling. *Scientific Reports* 2022; 12(1): 696.
- Bhagwat SV., Gokhale PC., Crew AP., Cooke A., Yao Y., Mantis C., Kahler J., Workman J., Bittner M., Dudkin L. Preclinical characterization of OSI-027, a potent and selective inhibitor of mTORC1 and mTORC2: distinct from rapamycin. *Molecular Cancer Therapeutics* 2011; 10(8): 1394-1406.
- Bhakuni R., Shaik A., Priya B. ve Kirubakaran S. Characterization of SPK 98, a Torin2 analog, as ATR and mTOR dual kinase inhibitor. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2020; 30(23): 127517.
- Brana I., Pham N-A., Kim L., Sakashita S., Li M., Ng C., Wang Y., Loparco P., Sierra R., Wang L. Novel combinations of PI3K-mTOR inhibitors with dacomitinib or chemotherapy in PTEN-deficient patient-derived tumor xenografts. *Oncotarget* 2017; 8(49): 84659.
- Brown EJ., Baltimore D. Essential and dispensable roles of ATR in cell cycle arrest and genome maintenance. *Genes & Development* 2003; 17(5): 615-628.
- Bukowski RM. Temsirolimus: a safety and efficacy review. *Expert Opinion on Drug Safety* 2012; 11(5): 861-879.
- Carroll WL., Aifantis I., Raetz E. Beating the clock in T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Clin Cancer Res* 2017; 23(4): 873-875.
- Chapuis N., Tamburini J., Green AS., Vignon C., Bardet V., Neyret A., Pannetier M., Willems L., Park S., Macone A. Dual inhibition of PI3K and mTORC1/2 signaling by NVP-BEZ235 as a new therapeutic strategy for acute myeloid leukemia. *Clinical Cancer Research* 2010; 16(22): 5424-5435.
- Chen M., Yu Y., Mi T., Guo Q., Xiang B., Tian X., Jin L., Long C., Shen L., Liu X. MK-2206 alleviates renal fibrosis by suppressing the Akt/mTOR signaling pathway in vivo and in vitro. *Cells* 2022; 11(21): 3505.
- Chen X., Zhang T., Ren X., Wei Y., Zhang X., Zang X., Ju X., Qin C., Xu D. CHKB-AS1 enhances proliferation and resistance to NVP-BEZ235 of renal cancer cells via regulating the phosphorylation of MAP4 and PI3K/AKT/mTOR signaling. *European Journal of Medical Research* 2023; 28(1): 588.
- Chen Y., Zhou X. Research progress of mTOR inhibitors. *European Journal of Medicinal Chemistry* 2020; 208(112820).
- Chiang GG., Abraham RT. Phosphorylation of mammalian target of rapamycin (mTOR) at Ser-2448 Is Mediated by p70S6 kinase. *Journal of Biological Chemistry* 2005; 280(27): 25485-25490.

- Chiarini F., Grimaldi C., Ricci F., Tazzari PL., Evangelisti C., Ognibene A., Battistelli M., Falcieri E., Melchionda F., Pession A. Activity of the novel dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor NVP-BEZ235 against T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer Research* 2010; 70(20): 8097-8107.
- Chilamakuri R., Agarwal S. Dual targeting of PI3K and HDAC by CUDC-907 inhibits pediatric neuroblastoma growth. *Cancers* 2022; 14(4): 1067.
- Collins GP., Eyre TA., Schmitz-Rohmer D., Townsend W., Popat R., Giulino-Roth L., Fields PA., Krasniqi F., Soussain C., Stathis A. A phase II study to assess the safety and efficacy of the dual mTORC1/2 and PI3K inhibitor bimiralisib (PQR309) in relapsed, refractory lymphoma. *Hemasphere* 2021; 5(11): e656.
- Crew AP., Bhagwat SV., Dong H., Bittner MA., Chan A., Chen X., Coate H., Cooke A., Gokhale PC., Honda A. Imidazo [1, 5-a] pyrazines: orally efficacious inhibitors of mTORC1 and mTORC2. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2011; 21(7): 2092-2097.
- D'amato V., Rosa R., D'amato C., Formisano L., Marciano R., Nappi L., Raimondo L., Di Mauro C., Servetto A., Fusciello C. The dual PI3K/mTOR inhibitor PKI-587 enhances sensitivity to cetuximab in EGFR-resistant human head and neck cancer models. *British Journal of Cancer* 2014; 110(12): 2887-2895.
- Dan HC., Sun M., Yang L., Feldman RI., Sui X-M., Ou CC., Nellist M., Yeung RS., Halley DJ., Nicosia SV. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway regulates tuberous sclerosis tumor suppressor complex by phosphorylation of tuberlin. *Journal of Biological Chemistry* 2002; 277(38): 35364-35370.
- de Leuw P., Stephan C. Protease inhibitors for the treatment of hepatitis C virus infection. *GMS Infect Dis* 2017; 5(Doc08).
- Del Campo JM., Birrer M., Davis C., Fujiwara K., Gollerkeri A., Gore M., Houk B., Lau S., Poveda A., Gonzalez-Martin A., Muller C., Muro K., Pierce K., Suzuki M., Vermette J. ve Oza A. A randomized phase II non-comparative study of PF-04691502 and gedatolisib (PF-05212384) in patients with recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2016; 142(1): 62-69.
- Diaz R., Nguewa P., Diaz-Gonzalez J., Hamel E., Gonzalez-Moreno O., Catena R., Serrano D., Redrado M., Sherris D., Calvo A. The novel Akt inhibitor Palomid 529 (P529) enhances the effect of radiotherapy in prostate cancer. *British Journal of Cancer* 2009; 100(6): 932-940.
- Dibble CC., Cantley LC. Regulation of mTORC1 by PI3K signaling. *Trends in Cell Biology* 2015; 25(9): 545-555.
- Dobler C., Jost T., Hecht M., Fietkau R., Distel L. Senescence induction by combined ionizing radiation and DNA damage response inhibitors in head and neck squamous cell carcinoma cells. *Cells* 2020; 9(9): 2012.
- Dolly SO., Wagner AJ., Bendell JC., Kindler HL., Krug LM., Seiwert TY., Zauderer MG., Lolkema MP., Apt D., Yeh R-F. Phase I study of apitolisib (GDC-0980), dual phosphatidylinositol-3-

- kinase and mammalian target of rapamycin kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumors. *Clinical Cancer Research* 2016; 22(12): 2874-2884.
- Dominguez JF., Rosberger H., Garell P., Gandhi CD., Jhanwar-Uniyal M. First, second, and third generation mTOR pathways inhibitors for treatment of glioblastoma. *Cancer Research* 2022; 82(12_Supplement): 5410-5410.
- Ducker GS., Atreya CE., Simko JP., Hom YK., Matli MR., Benes CH., Hann B., Nakakura EK., Bergsland EK., Donner DB. Incomplete inhibition of phosphorylation of 4E-BP1 as a mechanism of primary resistance to ATP-competitive mTOR inhibitors. *Oncogene* 2014; 33(12): 1590-1600.
- Efeyan A., Sabatini DM. mTOR and cancer: many loops in one pathway. *Current Opinion in Cell Biology* 2010; 22(2): 169-176.
- Faivre S., Kroemer G., Raymond E. Current development of mTOR inhibitors as anticancer agents. *Nature reviews Drug Discovery* 2006; 5(8): 671-688.
- Faulhaber EM., Jost T., Symank J., Scheper J., Bürkel F., Fietkau R., Hecht M., Distel LV. Kinase inhibitors of DNA-PK, ATM and ATR in combination with ionizing radiation can increase tumor cell death in HNSCC cells while sparing normal tissue cells. *Genes* 2021; 12(6): 925.
- Fayard E., Tintignac LA., Baudry A., Hemmings BA. Protein kinase B/Akt at a glance. *Journal of Cell Science* 2005; 118(24): 5675-5678.
- Feng Y., Jiang Y., Hao F. GSK2126458 has the potential to inhibit the proliferation of pancreatic cancer uncovered by bioinformatics analysis and pharmacological experiments. *Journal of Translational Medicine* 2021; 19: 1-17.
- Fokas E., Prevo R., Hammond EM., Brunner TB., McKenna WG. ve Muschel RJ. Targeting ATR in DNA damage response and cancer therapeutics. *Cancer treatment reviews* 2014; 40(1): 109-117.
- Foote KM., Nissink JWM., McGuire T., Turner P., Guichard S., Yates JW., Lau A., Blades K., Heathcote D., Odedra R. Discovery and characterization of AZD6738, a potent inhibitor of ataxia telangiectasia mutated and Rad3 related (ATR) kinase with application as an anticancer agent. *Journal of Medicinal Chemistry* 2018; 61: 9889-9907.
- Freitag H., Christen F., Lewens F., Grass I., Briest F., Iwaszkiewicz S., Siegmund B., Grabowski P. Inhibition of mTOR's catalytic site by PKI-587 is a promising therapeutic option for gastroenteropancreatic neuroendocrine tumor disease. *Neuroendocrinology* 2017; 105(1): 90-104.
- García-Martínez JM., Moran J., Clarke RG., Gray A., Cosulich SC., Chresta CM., Alessi DR. Ku-0063794 is a specific inhibitor of the mammalian target of rapamycin (mTOR). *Biochemical Journal* 2009; 421(1): 29-42.

- Gazi M., Moharram SA., Marhäll A., Kazi JU. The dual specificity PI3K/mTOR inhibitor PKI-587 displays efficacy against T-cell acute lymphoblastic leukemia (T-ALL). *Cancer Lett* 2017; 392: 9-16.
- Gkoutakos A., Pilotto S., Mafficini A., Vicentini C., Simbolo M., Milella M., Tortora G., Scarpa A., Bria E., Corbo V. Unmasking the impact of Rictor in cancer: novel insights of mTORC2 complex. *Carcinogenesis* 2018; 39(8): 971-980.
- Glaviano A., Foo AS., Lam HY., Yap KC., Jacot W., Jones RH., Eng H., Nair MG., Makvandi P., Georger B. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Molecular cancer* 2023; 22(1): 138.
- Gravina GL., Marampon F., Sherris D., Vittorini F., Cesare ED., Tombolini V., Lenzi A., Jannini EA., Festuccia C. Torc1/Torc2 inhibitor, Palomid 529, enhances radiation response modulating CRM1-mediated survivin function and delaying DNA repair in prostate cancer models. *The Prostate* 2014; 74(8): 852-868.
- Grewe M., Gansauge F., Schmid RM., Adler G., Seufferlein T. Regulation of cell growth and cyclin D1 expression by the constitutively active FRAP-p70s6K pathway in human pancreatic cancer cells. *Cancer Res* 1999; 59(15): 3581-3587.
- Guertin DA., Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell* 2007; 12(1): 9-22.
- Guertin DA., Stevens DM., Thoreen CC., Burds AA., Kalaany NY., Moffat J., Brown M., Fitzgerald KJ., Sabatini DM. Ablation in mice of the mTORC components raptor, rictor, or mLST8 reveals that mTORC2 is required for signaling to Akt-FOXO and PKCalpha, but not S6K1. *Dev Cell* 2006; 11(6): 859-871.
- Guo Q., Yu C., Zhang C., Li Y., Wang T., Huang Z., Wang X., Zhou W., Li Y., Qin Z. Highly selective, potent, and oral mTOR inhibitor for treatment of cancer as autophagy inducer. *Journal of Medicinal Chemistry* 2018; 61(3): 881-904.
- Hadley G., Beard DJ., Alexopoulou Z., Sutherland BA., Buchan AM. Investigation of the novel mTOR inhibitor AZD2014 in neuronal ischemia. *Neuroscience Letters* 2019; 706: 223-230.
- Han EK., Levenson J., McGonigal T., Shah O., Woods K., Hunter T., Giranda V. ve Luo Y. Akt inhibitor A-443654 induces rapid Akt Ser-473 phosphorylation independent of mTORC1 inhibition. *Oncogene* 2007; 26(38): 5655-5661.
- Han SN., Oza A., Colombo N., Oaknin A., Raspagliesi F., Wenham RM., Braicu EI., Jewell A., Makker V., Krell J., Alia EMG., Baurain JF., Su Z., Neuwirth R., Vincent S., Sedarati F., Faller DV., Scambia G. A randomized phase 2 study of sapanisertib in combination with paclitaxel versus paclitaxel alone in women with advanced, recurrent, or persistent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2023; 178: 110-118.
- Hayman TJ., Wahba A., Rath BH., Bae H., Kramp T., Shankavaram UT., Camphausen K., Tofilon PJ. The ATP-competitive mTOR inhibitor INK128 enhances in vitro and in vivo radiosensitivity of pancreatic carcinoma cells. *Clinical Cancer Research* 2014; 20(1): 110-119.

- Hong Z., Pedersen NM., Wang L., Torgersen ML., Stenmark H., Raiborg C. PtdIns3P controls mTORC1 signaling through lysosomal positioning. *Journal of Cell Biology* 2017; 216(12): 4217-4233.
- Hoshii T., Matsuda S., Hirao A. Pleiotropic roles of mTOR complexes in haemato-lymphopoiesis and leukemogenesis. *J Biochem* 2014; 156(2): 73-83.
- Hoxhaj G., Manning BD. The PI3K–AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism. *Nature Reviews Cancer* 2020; 20(2): 74-88.
- Huang S., Yang ZJ., Yu C., Sinicrope FA. Inhibition of mTOR kinase by AZD8055 can antagonize chemotherapy-induced cell death through autophagy induction and down-regulation of p62/sequestosome 1. *Journal of Biological Chemistry* 2011; 286(46): 40002-40012.
- Hudes G., Carducci M., Tomczak P., Dutcher J., Figlin R., Kapoor A., Staroslawska E., Sosman J., McDermott D., Bodrogi I. Temsirolimus, interferon alfa, or both for advanced renal-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2007; 356(22): 2271-2281.
- Janes MR., Vu C., Mallya S., Shieh M., Limon JJ., Li L-S., Jessen KA., Martin MB., Ren P., Lilly MB. Efficacy of the investigational mTOR kinase inhibitor MLN0128/INK128 in models of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 2013; 27(3): 586-594.
- Janku F. Phosphoinositide 3-kinase (PI3K) pathway inhibitors in solid tumors: From laboratory to patients. *Cancer Treatment Reviews* 2017; 59: 93-101.
- Janku F., Wheler JJ., Naing A., Falchook GS., Hong DS., Stepanek VM., Fu S., Piha-Paul SA., Lee JJ., Luthra R. PIK3CA mutation H1047R is associated with response to PI3K/AKT/mTOR signaling pathway inhibitors in early-phase clinical trials. *Cancer Research* 2013; 73(1): 276-284.
- Jeon YW., Kim OH., Shin JS., Hong HE., Kim CH., Kim SJ. Potentiation of the anticancer effects by combining docetaxel with Ku-0063794 against triple-negative breast cancer cells. *Cancer Research and Treatment: Official Journal of Korean Cancer Association* 2022; 54(1): 157-173.
- Jiang SJ., Wang S. Dual targeting of mTORC1 and mTORC2 by INK-128 potently inhibits human prostate cancer cell growth in vitro and in vivo. *Tumor Biology* 2015; 36: 8177-8184.
- Jones CD., Blades K., Foote KM., Guichard SM., Jewsbury PJ., McGuire T., Nissink JW., Odedra R., Tam K., Thommes P. Discovery of AZD6738, a potent and selective inhibitor with the potential to test the clinical efficacy of ATR kinase inhibition in cancer patients. *Cancer Research* 2013; 73(8Supplement): 2348.
- Kaur K., Anant A., Asati V. Structural aspects of mTOR inhibitors: search for potential compounds. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents)* 2022; 22(6): 1037-1055.
- Knight SD., Adams ND., Burgess JL., Chaudhari AM., Darcy MG., Donatelli CA., Luengo JL., Newlander KA., Parrish CA., Ridgers LH. Discovery of GSK2126458, a highly potent

- inhibitor of PI3K and the mammalian target of rapamycin. *ACS Medicinal Chemistry Letters* 2010; 1(1): 39-43.
- Kuroshima K., Yoshino H., Okamura S., Tsuruda M., Osako Y., Sakaguchi T., Sugita S., Tatarano S., Nakagawa M., Enokida H. Potential new therapy of Rapalink-1, a new generation mammalian target of rapamycin inhibitor, against sunitinib-resistant renal cell carcinoma. *Cancer Science* 2020; 111(5): 1607-1618.
- Laplane M., Sabatini DM. mTOR signaling in growth control and disease. *Cell* 2012; 149(2): 274-293.
- Lee J., Tae Kim S., Smith S., Mortimer PG., Loembé B., Hong J., Kozarewa I., Pierce A., Dean E. Results from a phase I, open-label study of ceralasertib (AZD6738), a novel DNA damage repair agent, in combination with weekly paclitaxel in refractory cancer (NCT02630199). *Journal of Clinical Oncology* 2020; 38(15).
- Leiker AJ., DeGraff W., Choudhuri R., Sowers AL., Thetford A., Cook JA., Van Waes C., Mitchell JB. Radiation enhancement of head and neck squamous cell carcinoma by the dual PI3K/mTOR inhibitor PF-05212384. *Clinical Cancer Research* 2015; 21(12): 2792-2801.
- Leung E., Kim JE., Rewcastle GW., Finlay GJ., Baguley BC. Comparison of the effects of the PI3K/mTOR inhibitors NVP-BEZ235 and GSK2126458 on tamoxifen-resistant breast cancer cells. *Cancer Biology & Therapy* 2011; 11(11): 938-946.
- Liu GY., Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nature reviews Molecular Cell Biology* 2020; 21(4): 183-203.
- Liu Q., Thoreen C., Wang J., Sabatini D., Gray NS. mTOR mediated anti-cancer drug discovery. *Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies* 2009; 6(2): 47-55.
- Liu Q., Xu C., Kirubakaran S., Zhang X., Hur W., Liu Y., Kwiatkowski NP., Wang J., Westover KD., Gao P. Characterization of Torin2, an ATP-competitive inhibitor of mTOR, ATM, and ATR. *Cancer Research* 2013; 73(8): 2574-2586.
- Liu S., Shiotani B., Lahiri M., Maréchal A., Tse A., Leung CCY., Glover JM., Yang XH., Zou L. ATR autophosphorylation as a molecular switch for checkpoint activation. *Molecular Cell* 2011; 43(2): 192-202.
- LoPiccolo J., Blumenthal GM., Bernstein WB., Dennis PA. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations. *Drug Resistance Updates* 2008; 11(1-2): 32-50.
- Lu Z., Shi X., Gong F., Li S., Wang Y., Ren Y., Zhang M., Yu B., Li Y., Zhao W. RICTOR/mTORC2 affects tumorigenesis and therapeutic efficacy of mTOR inhibitors in esophageal squamous cell carcinoma. *Acta Pharmaceutica Sinica B* 2020; 10(6): 1004-1019.
- Ma X., Zhang S., He L., Rong Y., Brier LW., Sun Q., Liu R., Fan W., Chen S., Yue Z. MTORC1-mediated NRBF2 phosphorylation functions as a switch for the class III PtdIns3K and autophagy. *Autophagy* 2017; 13(3): 592-607.

- Ma XM., Blenis J. Molecular mechanisms of mTOR-mediated translational control. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10(5): 307-318.
- Magaway C., Kim E., Jacinto E. Targeting mTOR and metabolism in cancer: lessons and innovations. *Cells* 2019; 8(12): 1584.
- Malagu K., Duggan H., Menear K., Hummersone M., Gomez S., Bailey C., Edwards P., Drzewiecki J., Leroux F., Quesada MJ. The discovery and optimisation of pyrido [2, 3-d] pyrimidine-2, 4-diamines as potent and selective inhibitors of mTOR kinase. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2009; 19(20): 5950-5953.
- Mallon R., Feldberg LR., Lucas J., Chaudhary I., Dehnhardt C., Santos ED., Chen Z., dos Santos O., Ayral-Kaloustian S., Venkatesan A. Antitumor efficacy of PKI-587, a highly potent dual PI3K/mTOR kinase inhibitor. *Clinical Cancer Research* 2011; 17(10): 3193-3203.
- Manning BD., Toker A. AKT/PKB signaling: Navigating the Network. *Cell* 2017; 169(3): 381-405.
- Mao B., Zhang Q., Ma L., Zhao D-S., Zhao P., Yan P. Overview of research into mTOR inhibitors. *Molecules* 2022; 27(16): 5295.
- Mao X., Lee NK., Saad SE., Fong IL. Clinical translation for targeting DNA damage repair in non-small cell lung cancer: a review. *Translational Lung Cancer Research* 2024; 13(2): 375.
- Mi W., Ye Q., Liu S., She QB. AKT inhibition overcomes rapamycin resistance by enhancing the repressive function of PRAS40 on mTORC1/4E-BP1 axis. *Oncotarget* 2015; 6(16): 13962.
- Miller TW., Balko JM., Arteaga CL. Phosphatidylinositol 3-kinase and antiestrogen resistance in breast cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(33): 4452-4461.
- Moore SF., Hunter RW., Hers I. mTORC2 protein complex-mediated Akt (Protein Kinase B) Serine 473 Phosphorylation is not required for Akt1 activity in human platelets [corrected]. *J Biol Chem* 2011; 286(28): 24553-24560.
- Mousa OY., Keaveny AP. Everolimus: Longer-Term CERTITUDE. 2019; 25: 1745-1746.
- Munster P., Aggarwal R., Hong D., Schellens JH., Van Der Noll R., Specht J., Witteveen PO., Werner TL., Dees EC., Bergsland E. First-in-human phase I study of GSK2126458, an oral pan-class I phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor, in patients with advanced solid tumor malignancies. *Clinical Cancer Research* 2016; 22(8): 1932-1939.
- Munster P., Mita M., Mahipal A., Nemunaitis J., Massard C., Mikkelsen T., Cruz C., Paz-Ares L., Hidalgo M., Rathkopf D. First-in-human phase I study of a dual mTOR kinase and DNA-PK inhibitor (CC-115) in advanced malignancy. *Cancer Management and Research* 2019; 10463-10476.
- Nam EA., Cortez D. ATR signalling: more than meeting at the fork. *Biochemical Journal* 2011; 436(3): 527-536.
- Narov K., Yang J., Samsel P., Jones A., Sampson JR., Shen MH. The dual PI3K/mTOR inhibitor GSK2126458 is effective for treating solid renal tumours in Tsc2[±]-mice through suppression of cell proliferation and induction of apoptosis. *Oncotarget* 2017; 8(35): 58504.

- Omeljaniuk WJ., Krętowski R., Ratajczak-Wrona W., Jabłońska E., Cechowska-Pasko M. Novel dual PI3K/mTOR inhibitor, apitolisib (GDC-0980), inhibits growth and induces apoptosis in human glioblastoma cells. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(21): 11511.
- Pike KG., Malagu K., Hummersone MG., Menear KA., Duggan HM., Gomez S., Martin NM., Ruston L., Pass SL., Pass M. Optimization of potent and selective dual mTORC1 and mTORC2 inhibitors: the discovery of AZD8055 and AZD2014. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* 2013; 23(5): 1212-1216.
- Popova NV., Jücker M. The role of mTOR signaling as a therapeutic target in cancer. *International Journal of Molecular Sciences* 2021; 22(4): 1743.
- Ragupathi A., Kim C., Jacinto E. The mTORC2 signaling network: targets and cross-talks. *Biochem J* 2024; 481(2): 45-91.
- Rodrik-Outmezguine VS., Okaniwa M., Yao Z., Novotny CJ., McWhirter C., Banaji A., Won H., Wong W., Berger M., de Stanchina E. Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor. *Nature* 2016; 534(7606): 272-276.
- Rundle S., Bradbury A., Drew Y., Curtin NJ. Targeting the ATR-CHK1 axis in cancer therapy. *Cancers* 2017; 9(5): 41.
- Sabatini DM. mTOR and cancer: insights into a complex relationship. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(9): 729-734.
- Sanchez VE., Nichols C., Kim HN., Gang EJ., Kim YM. Targeting PI3K signaling in acute lymphoblastic leukemia. *Int J Mol Sci* 2019; 20(2).
- Sarbassov DD., Ali SM., Sengupta S., Sheen JH., Hsu PP., Bagley AF., Markhard AL., Sabatini DM. Prolonged rapamycin treatment inhibits mTORC2 assembly and Akt/PKB. *Mol Cell* 2006; 22(2): 159-168.
- Sarbassov DD., Guertin DA., Ali SM., Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307(5712): 1098-1101.
- Satta T., Li L., Chalasani SL., Hu X., Nkwocha J., Sharma K., Kmiecik M., Rahmani M., Zhou L., Grant S. Dual mTORC1/2 inhibition synergistically enhances AML cell death in combination with the BCL2 antagonist venetoclax. *Clinical Cancer Research* 2023; 29(7): 1332-1343.
- Saxton RA., Sabatini DM. mTOR signaling in growth, metabolism, and disease. *Cell* 2017; 168(6): 960-976.
- Schalm SS., Blenis J. Identification of a conserved motif required for mTOR signaling. *Curr Biol* 2002; 12(8): 632-639.
- Schulze M., Stock C., Zaccagnini M., Teber D., Rassweiler JJ. Temsirolimus. *Small Molecules in Oncology* 2014; 393-403.
- Selvarajah J., Carroll VA. Characterisation of a new mechanism of ATR/Chk1 regulation in breast cancer: role of mTORC2. *Breast Cancer Research And Treatment* 2016; 159(1): 185-185.

- Serra V., Markman B., Scaltriti M., Eichhorn PJ., Valero V., Guzman M., Botero ML., Llonch E., Atzori F., Di Cosimo S. NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations. *Cancer Research* 2008; 68(19): 8022-8030.
- Shaik A., Bhakuni R., Kirubakaran S. Design, synthesis, and docking studies of new Torin2 analogs as potential ATR/mTOR kinase inhibitors. *Molecules* 2018; 23(5): 992.
- Shan KS., Bonano-Rios A., Theik NWY., Hussein A., Blaya M. Molecular targeting of the phosphoinositide-3-protein kinase (PI3K) pathway across various cancers. *International Journal of Molecular Sciences* 2024; 25(4): 1973.
- Shapiro GI., Bell-McGuinn KM., Molina JR., Bendell J., Spicer J., Kwak EL., Pandya SS., Millham R., Borzillo G., Pierce KJ. First-in-human study of PF-05212384 (PKI-587), a small-molecule, intravenous, dual inhibitor of PI3K and mTOR in patients with advanced cancer. *Clinical Cancer Research* 2015; 21(8): 1888-1895.
- Sherris D. Palomid 529, a Dual Acting anti-angiogenic and direct anti-tumor agent affecting the PI3K/Akt/mTor pathway. *Cancer Research* 2008; 68(9Supplement): 359.
- Simioni C., Martelli AM., Zauli G., Melloni E., Neri LM. Targeting mTOR in acute lymphoblastic leukemia. *Cells* 2019; 8(2): 190.
- Song MS., Salmena L., Pandolfi PP. The functions and regulation of the PTEN tumour suppressor. *Nature reviews Molecular Cell Biology* 2012; 13(5): 283-296.
- Spreatico A., Mackay HJ. Current phase II clinical data for ridaforolimus in cancer. *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2013; 22(11): 1485-1493.
- Steelman LS., Martelli AM., Cocco L., Libra M., Nicoletti F., Abrams SL., McCubrey JA. The therapeutic potential of mTOR inhibitors in breast cancer. *Br J Clin Pharmacol* 2016; 82(5): 1189-1212.
- Sun Y., Tan L., Yao Z., Gao L., Yang J., Zeng T. In vitro and in vivo interactions of TOR inhibitor AZD8055 and azoles against pathogenic fungi. *Microbiology Spectrum* 2022; 10(1): e02007-02021.
- Sutherlin DP., Bao L., Berry M., Castanedo G., Chuckowree I., Dotson J., Folks A., Friedman L., Goldsmith R., Gunzner J. Discovery of a potent, selective, and orally available class I phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)/mammalian target of rapamycin (mTOR) kinase inhibitor (GDC-0980) for the treatment of cancer. *Journal of Medicinal Chemistry* 2011; 54(21): 7579-7587.
- Syed F., Sanganee HJ., Bahl A., Bayat A. Potent dual inhibitors of TORC1 and TORC2 complexes (KU-0063794 and KU-0068650) demonstrate in vitro and ex vivo anti-keloid scar activity. *Journal of Investigative Dermatology* 2013; 133(5): 1340-1350.
- Takeuchi CS., Kim BG., Blazey CM., Ma S., Johnson HW., Anand NK., Arcalas A., Baik TG., Buhr CA., Cannoy J. Discovery of a novel class of highly potent, selective, ATP-competitive, and

- orally bioavailable inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR). *Journal of Medicinal Chemistry* 2013; 56(6): 2218-2234.
- Tangudu NK., Huang Z., Fang R., Buj R., Uboveja A., Cole AR., Happe C., Sun M., Gelhaus SL., MacDonald ML. ATR promotes mTORC1 activation via de novo cholesterol synthesis in p16-low cancer cells. *bioRxiv* 2023;
- Tarantelli C., Gaudio E., Arribas AJ., Kwee I., Hillmann P., Rinaldi A., Cascione L., Spriano F., Bernasconi E., Guidetti F. PQR309 is a novel dual PI3K/mTOR inhibitor with preclinical antitumor activity in lymphomas as a single agent and in combination therapy. *Clinical Cancer Research* 2018; 24(1): 120-129.
- Tarantelli C., Gaudio E., Kwee I., Rinaldi A., Stifanelli M., Bernasconi E., Barassi C., Hillmann P., Stathis A., Carrassa L. The novel PI3K/mTOR dual inhibitor PQR309 in pre-clinical lymphoma models: Demonstration of anti-tumor activity as single agent and in combination and identification of gene expression signatures associated with response. *Blood* 2014; 124(21): 1782.
- Teachey DT., Obzut DA., Cooperman J., Fang J., Carroll M., Choi JK., Houghton PJ., Brown VI., Grupp SA. The mTOR inhibitor CCI-779 induces apoptosis and inhibits growth in preclinical models of primary adult human ALL. *Blood* 2006; 107(3): 1149-1155.
- Thomson AW., Woo J. Immunosuppressive properties of FK-506 and rapamycin. *Lancet* 1989; 2(8660): 443-444.
- Thoreen CC., Kang SA., Chang JW., Liu Q., Zhang J., Gao Y., Reichling LJ., Sim T., Sabatini DM., Gray NS. An ATP-competitive mammalian target of rapamycin inhibitor reveals rapamycin-resistant functions of mTORC1. *Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(12): 8023-8032.
- Tsuji T., Sapinoso LM., Tran T., Gaffney B., Wong L., Sankar S., Raymon HK., Mortensen DS., Xu S. CC-115, a dual inhibitor of mTOR kinase and DNA-PK, blocks DNA damage repair pathways and selectively inhibits ATM-deficient cell growth in vitro. *Oncotarget* 2017; 8(43): 74688.
- Udayakumar D., Pandita RK., Horikoshi N., Liu Y., Liu Q., Wong K-K., Hunt CR., Gray NS., Minna JD., Pandita TK. Torin2 suppresses ionizing radiation-induced DNA damage repair. *Radiation Research* 2016; 185(5): 527-538.
- Unni N., Arteaga CL. Is dual mTORC1 and mTORC2 therapeutic blockade clinically feasible in cancer? *JAMA Oncology* 2019; 5(11): 1564-1565.
- Vaughan LS., Barker K., Webber H., Jamin Y., Robinson S., Guichard S., Chesler L. AZD8055, a combined TORC1/TORC2 inhibitor regulates Mycn protein expression and prevents neuroblastoma growth in vitro and in vivo. *Cancer Research* 2011; 71(8_Supplement): 4345-4345.

- Vezina C., Kudelski A., Sehgal SN. Rapamycin (AY-22,989), a new antifungal antibiotic. I. Taxonomy of the producing streptomycete and isolation of the active principle. *J Antibiot (Tokyo)* 1975; 28(10): 721-726.
- Vogel KR., Ainslie GR., Jansen EE., Salomons GS., Gibson KM. Torin 1 partially corrects vigabatrin-induced mitochondrial increase in mouse. *Annals of Clinical And Translational Neurology* 2015; 2(6): 699-706.
- Wallin JJ., Edgar KA., Guan J., Berry M., Prior WW., Lee L., Lesnick JD., Lewis C., Nonomiya J., Pang J. GDC-0980 is a novel class I PI3K/mTOR kinase inhibitor with robust activity in cancer models driven by the PI3K pathway. *Molecular Cancer Therapeutics* 2011; 10(12): 2426-2436.
- Wang L., Qiu Q., Yang D., Cao C., Lu Y., Zeng Y., Jiang W., Shen Y., Ye Y. Clinical research progress of ridaforolimus (AP23573, MK8668) over the past decade: a systemic review. *Frontiers in Pharmacology* 2024; 15(1173240).
- Wang X., Chu Y., Wang W., Yuan W. mTORC signaling in hematopoiesis. *Int J Hematol* 2016; 103(5): 510-518.
- Whiteman EL., Cho H., Birnbaum MJ. Role of Akt/protein kinase B in metabolism. *Trends in Endocrinology & Metabolism* 2002; 13(10): 444-451.
- Willems L., Chapuis N., Puissant A., Maciel T., Green A., Jacque N., Vignon C., Park S., Guichard S., Herault O. The dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor AZD8055 has anti-tumor activity in acute myeloid leukemia. *Leukemia* 2012; 26(6): 1195-1202.
- Wu X., Xu Y., Liang Q., Yang X., Huang J., Wang J., Zhang H., Shi J. Recent advances in dual PI3K/mTOR inhibitors for tumour treatment. *Frontiers in Pharmacology* 2022; 13(875372).
- Xie Y., Liu C., Zhang Y., Li A., Sun C., Li R., Xing Y., Shi M., Wang Q. PKI-587 enhances radiosensitization of hepatocellular carcinoma by inhibiting the PI3K/AKT/mTOR pathways and DNA damage repair. *PloS one* 2021; 16(10): e0258817.
- Xing X., Zhang L., Wen X., Wang X., Cheng X., Du H., Hu Y., Li L., Dong B., Li Z. PP242 suppresses cell proliferation, metastasis, and angiogenesis of gastric cancer through inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway. *Anti-Cancer Drugs* 2014; 25(10): 1129-1140.
- Xu E., Zhu H., Wang F., Miao J., Du S., Zheng C., Wang X., Li Z., Xu F., Xia X. OSI-027 alleviates oxaliplatin chemoresistance in gastric cancer cells by suppressing P-gp induction. *Current Molecular Medicine* 2021; 21(10): 922-930.
- Xu F., Na L., Li Y., Chen L. Retracted Article: Roles of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathways in neurodegenerative diseases and tumours. *Cell & Bioscience* 2020; 10(1): 54.
- Xu H., Jiao Y., Qin S., Zhao W., Chu Q., Wu K. Organoid technology in disease modelling, drug development, personalized treatment and regeneration medicine. *Experimental Hematology & Oncology* 2018; 7: 1-12.

- Xu H., Lyu X., Yi M., Zhao W., Song Y., Wu K. Organoid technology and applications in cancer research. *Journal of Hematology & Oncology* 2018; 11: 1-15.
- Xue Q., Hopkins B., Perruzzi C., Udayakumar D., Sherris D., Benjamin LE. Palomid 529, a novel small-molecule drug, is a TORC1/TORC2 inhibitor that reduces tumor growth, tumor angiogenesis, and vascular permeability. *Cancer Research* 2008; 68(22): 9551-9557.
- Yang J., Nie J., Ma X., Wei Y., Peng Y., Wei X. Targeting PI3K in cancer: mechanisms and advances in clinical trials. *Molecular Cancer* 2019; 18(1): 26.
- Yang K., Tang XJ., Xu FF., Liu JH., Tan YQ., Gao L., Sun Q., Ding X., Liu BH., Chen QX. PI3K/mTORC1/2 inhibitor PQR309 inhibits proliferation and induces apoptosis in human glioblastoma cells. *Oncology Reports* 2020; 43(3): 773-782.
- Yongxi T., Haijun H., Jiaping Z., Guoliang S., Hongying P. Autophagy inhibition sensitizes KU-0063794-mediated anti-HepG2 hepatocellular carcinoma cell activity in vitro and in vivo. *Biochemical and biophysical Research Communications* 2015; 465(3): 494-500.
- Yu K., Shi C., Toral-Barza L., Lucas J., Shor B., Kim JE., Zhang WG., Mahoney R., Gaydos C., Tardio L., Kim SK., Conant R., Curran K., Kaplan J., Verheijen J., Ayral-Kaloustian S., Mansour TS., Abraham RT., Zask A., Gibbons JJ. Beyond rapalog therapy: preclinical pharmacology and antitumor activity of WYE-125132, an ATP-competitive and specific inhibitor of mTORC1 and mTORC2. *Cancer Res* 2010; 70(2): 621-631.
- Yu K., Toral-Barza L., Shi C., Zhang WG., Lucas J., Shor B., Kim J., Verheijen J., Curran K., Malwitz DJ., Cole DC., Ellingboe J., Ayral-Kaloustian S., Mansour TS., Gibbons JJ., Abraham RT., Nowak P., Zask A. Biochemical, cellular, and in vivo activity of novel ATP-competitive and selective inhibitors of the mammalian target of rapamycin. *Cancer Res* 2009; 69(15): 6232-6240.
- Zeng Z., Shi YX., Tsao T., Qiu Y., Kornblau SM., Baggerly KA., Liu W., Jessen K., Liu Y., Kantarjian H. Targeting of mTORC1/2 by the mTOR kinase inhibitor PP242 induces apoptosis in AML cells under conditions mimicking the bone marrow microenvironment. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology* 2012; 120(13): 2679-2689.
- Zhang Y., Ng PKS., Kucherlapati M., Chen F., Liu Y., Tsang YH., de Velasco G., Jeong KJ., Akbani R., Hadjipanayis A. A pan-cancer proteogenomic atlas of PI3K/AKT/mTOR pathway alterations. *Cancer Cell* 2017; 31(6): 820-832. e823.
- Zhao D., Jiang M., Zhang X., Hou H. The role of RICTOR amplification in targeted therapy and drug resistance. *Molecular Medicine* 2020; 26: 1-11.
- Zhao JL., Antonarakis ES., Cheng HH., George DJ., Aggarwal R., Riedel E., Sumiyoshi T., Schonhoft JD., Anderson A., Mao N., Haywood S., Decker B., Curley T., Abida W., Feng FY., Knudsen K., Carver B., Lacouture ME., Wyatt AW., Rathkopf D. Phase 1b study of enzalutamide plus CC-115, a dual mTORC1/2 and DNA-PK inhibitor, in men with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *Br J Cancer* 2024; 130(1): 53-62.

- Zhong S., Xue J., Cao JJ., Sun B., Sun QF., Bian LG., Hu LY., Pan SJ. The therapeutic value of XL388 in human glioma cells. *Aging (Albany NY)* 2020; 12(22): 22550.
- Zhu YR., Zhou XZ., Zhu LQ., Yao C., Fang JF., Zhou F., Deng XW., Zhang YQ. The anti-cancer activity of the mTORC1/2 dual inhibitor XL388 in preclinical osteosarcoma models. *Oncotarget* 2016; 7(31): 49527.
- Zou Z., Tao T., Li H., Zhu X. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in cancer: progress and challenges. *Cell & Bioscience* 2020; 10(1): 31.