

PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在白血病治疗中的研究进展

王乐 初雅婧 程涛 袁卫平

Advances in leukemia inhibitors targeting PI3K/AKT/mTOR pathway Wang Le, Chu Yajing, Cheng Tao, Yuan Weiping

Corresponding author: Yuan Weiping, Institute of Hematology and Blood Disease Hospital, CAMS/PUMC, State Key Laboratory of Experimental Hematology, Tianjin 300020, China. Email: wpyuan@ihcams.ac.cn

磷脂酰肌醇-3 激酶/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K/AKT/mTOR)信号通路参与多种细胞功能,包括转录、翻译、细胞周期、细胞分化和细胞凋亡等^[1]。目前针对 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的小分子抑制剂主要包括 Pan-PI3K 抑制剂、选择性 PI3K 抑制剂、AKT 抑制剂、雷帕霉素及其类似物、mTOR 活性位点抑制剂以及双靶点抑制剂。针对 mTOR 靶点抑制剂的研究是最早、最多的,并取得了可喜的成效。随后,针对该通路上的 AKT、PI3K 及 PDK1 等靶点抑制剂相继出现,包括靶向特定蛋白激酶或多个激酶的抑制剂^[2]。本文我们主要就 PI3K/AKT/mTOR 通路及其在白血病中常见的主要抑制剂的功能和研发进展进行综述。

一、PI3K/AKT/mTOR 信号通路的组成及传递

PI3K/AKT/mTOR 信号通路的组成及传递过程如图 1 所示,首先由胰岛素等配体与受体结合激活 PI3K,活化的 PI3K

会将质膜上的二磷酸磷脂酰肌醇[phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate, PI(4,5)P2]磷酸化为三磷酸磷脂酰肌醇[phosphatidylinositol 3,4,5-trisphosphate, PI(3,4,5)P3],该活化过程能够被胞内重要的抑癌蛋白 PTEN 所抑制,从而导致 PI3K/AKT/mTOR 信号通路失活。随后活化的 PIP3 募集激酶 AKT 和 PDK1 至质膜,雷帕霉素蛋白复合物 mTORC2 与激酶 PDK1 分别磷酸化 AKT 的 Ser473 和 Thr308 位点,从而激活 AKT。活化的 AKT 通过磷酸化下游广泛的靶点蛋白,进而调节多种生物效应^[3]。

PI3K/AKT/mTOR 信号的持续激活导致细胞过度增殖和凋亡失调,最终导致肿瘤细胞的生长处于竞争优势。在许多恶性肿瘤中都普遍存在 PI3K/AKT/mTOR 信号通路异常,包括实体瘤和血液恶性肿瘤^[4]。研究表明,在 50% 以上的急性髓系白血病(AML)、多达 88% 的急性淋巴细胞白血病(ALL)以及慢性髓性白血病(CML)和慢性淋巴细胞白血病(CLL)中都存在 PI3K/AKT/mTOR 的异常活化^[5-6]。在白血病中,由于通路中上游的负向调节分子 PTEN 突变失活或沉默,mTORC2 或 PDK1 等正向调节分子过度活化,引起下游的 AKT 磷酸化而持续激活。活化的 AKT 可以通过抑制 TSC1/2 而解除下游分子 Rheb 对 mTORC1 的抑制,从而激活 mTORC1 下游细胞周期蛋白 S6K,同时抑制细胞凋亡蛋白

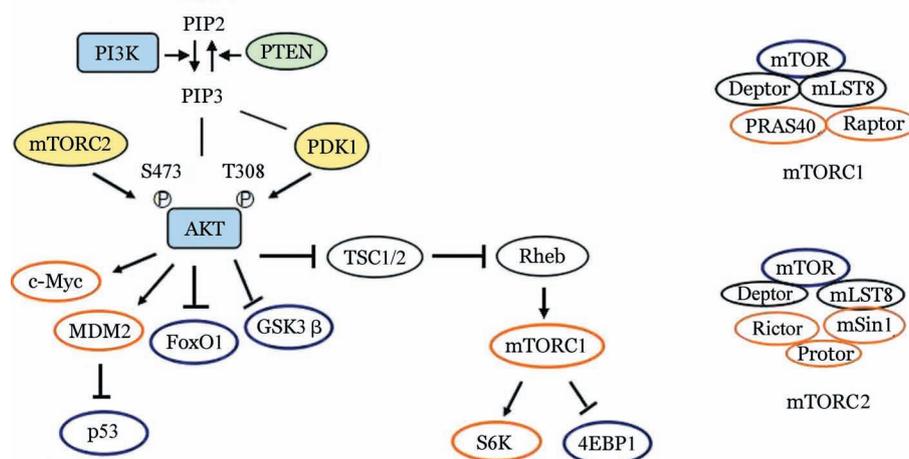


图1 磷脂酰肌醇-3 激酶(PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)信号通路组成及传递

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.10.021

基金项目:国家自然科学基金(81421002、81328003、81470280)

作者单位:300020 天津,中国医学科学院、北京协和医学院血液学研究所、血液病医院;实验血液学国家重点实验室

通信作者:袁卫平,Email: wpyuan@ihcams.ac.cn

4EBP1; AKT 也可以直接或通过下游其他通路磷酸化细胞周期和凋亡相关分子,从而促进细胞生长或抑制细胞凋亡,最终导致白血病细胞大量增生^[4]。另外,该通路的异常活化通常预示着预后不良。因此,以该通路为靶点研发肿瘤抑制剂成为白血病治疗的研究热点。

二、PI3K 抑制剂

PI3K 激酶家族根据其结构和功能分为 PI3K I、II 和 III,其中研究最多并且最重要的是 PI3K I,因其在细胞增殖、新陈代谢和恶性转化过程中起重要作用^[7]。PI3K I 又可分为 A、B 两个亚型,其中 PI3K I A 参与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的级联反应,PI3K I A 是由催化亚基 p110(包括 p110 α 、p110 β 、p110 δ)和调节亚基 p85 组成的异二聚体。PI3K I B 主要由催化亚基 p110 γ 和调节亚基 p101 组成^[1]。目前针对 PI3K 的抑制剂主要分为同时抑制 PI3K I 四个亚基的 Pan-PI3K 抑制剂和只针对 PI3K 特定亚基的选择性抑制剂。

1. Pan-PI3K 抑制剂: LY294002 和 Wortmannin 是针对 PI3K 的催化亚基 p110 的抑制剂,是目前临床上研究最多也是最早一代的 Pan-PI3K 抑制剂,可以阻断 ATP 结合激活域的小分子化合物。在体外实验中二者均对白血病细胞表现出显著的细胞毒性作用^[8]。LY294002 为 ATP 竞争性抑制剂,体外抑制 PI3K 的 IC₅₀浓度为 1~20 μ mol/L,并且对 PI3K 的作用是可逆的。由于 mTOR 在结构上与 PI3K 类似,所以 LY294002 这样的 ATP 竞争性分子化合物对 mTOR 也具有抑制作用,在抑制 mTOR 或 PI3K 时具有相似的效果。另外,LY294002 也可以抑制其他蛋白激酶,如 DNA-PK、Pim 和 CK2^[9]。Wortmannin 是由渥曼青霉菌(Penicillium Wortmannin)产生的自然代谢产物,以非 ATP 竞争性方式抑制所有的 PI3K 亚基。Wortmannin 体外抑制 PI3K 的 IC₅₀浓度为 2~5 nmol/L;而抑制其他激酶(如 mTOR、DNA 蛋白激酶等)时的 IC₅₀浓度标准要高于抑制 PI3K。另外,与 LY294002 不同,Wortmannin 对 PI3K 的抑制作用不可逆^[10]。BKM120(NVP-BKM120,Buparlisib)是特异的 ATP 竞争性 PI3K I 型抑制剂。体外实验表明,BKM120 可以通过抑制 PI3K 而有效抑制 ALL 细胞系增殖^[5],但对 mTOR 抑制作用弱,几乎不影响 PI4K β 活性,且不抑制 AKT 和 PDK1 活性^[11]。

2. 选择性 PI3K 抑制剂: CLL 细胞常呈现出 B 细胞受体(BCR)活化上调的现象,从而使 B 细胞能够通过接受微环境刺激维持自身存活和增殖^[12]。由于 BCR 的异常活化,CLL 细胞内蛋白激酶如 PI3K 呈现持续性激活,因而研究开发针对 PI3K 靶点的特异小分子抑制剂以治疗 CLL 具有良好的前景^[13]。目前针对 CLL 具有代表性的选择性 PI3K 抑制剂有 Idelalisib(GS-1101)和 Infinity(IPI-145)。Idelalisib 是目前首个上市的口服选择性 PI3K 抑制剂,其针对 p110 δ 催化亚基,对 CLL 以及其他 B 细胞恶性肿瘤具有显著疗效^[14]。Infinity 是 PI3K p110 δ 和 p110 γ 的双重抑制剂,可阻断 CLL 细胞的 PI3K 活性,拮抗 BCR 交联的生存信号,直接杀伤原代 CLL 细胞,而对正常 B 细胞不直接产生细胞毒性。然而,Infinity 会降低正常 T 细胞和 NK 细胞增殖能力,并减少 T 细胞分泌

的各种炎症和抗凋亡因子的产生^[15]。目前该口服抑制剂作为单药治疗 CLL 处于 III 期临床试验阶段。此外,选择性 PI3K 抑制剂还有针对 p110 δ 亚基的抑制剂 IC87114。在过表达 p110 δ -PI3K 的 AML 原代细胞中,IC87114 可以抑制 AKT 和 FoxO3a 磷酸化,减少白血病细胞增殖并诱发凋亡^[16]。

由于 Pan-PI3K 抑制剂对靶蛋白结构的要求没有选择性 PI3K 抑制剂高,而大多数癌细胞又同时表达多个 PI3K 亚型^[17],所以 Pan-PI3K 抑制剂的作用可能更有效。然而这也是 Pan-PI3K 抑制剂的缺陷,一方面容易脱靶,并引起普遍的细胞毒性,比如抑制剂 BKM120^[18];另一方面同时抑制所有亚型需要较高剂量,从而引起患者不耐受。而相比广谱的 PI3K 抑制剂,选择性 PI3K 抑制剂的优势主要体现在较轻的不良反应。

三、AKT 抑制剂

AKT 也被称为蛋白激酶 B(PKB),是 PI3K/AKT/mTOR 通路中的关键蛋白,它可以磷酸化上百种不同的基底物^[19],包括细胞周期抑制因子(p27、GSK3 等)以及细胞周期刺激因子(c-Myc)等,最终调控细胞增殖、代谢^[20]。AKT 抑制剂对癌细胞的特异性强于 PI3K 抑制剂,所以对该靶点抑制剂的研究最多,包括脂质化磷脂酰肌醇类似物、ATP 竞争性抑制剂、变构抑制剂,部分已取得较好的效果^[21]。

新型 AKT 抑制剂 Perifosine(KRX-0401)的作用靶点为 AKT 的同源结构域(PH),通过阻止 AKT 到质膜的招募迁移而非抑制 AKT 激酶活性。体外实验结果显示,Perifosine 还可以通过促进该通路的其他相关分子如 mTOR、raptor、ricor 和 S6 等激酶的降解,最终杀死 AML 患者白血病细胞,而不影响正常细胞^[22]。另外,Perifosine 也是针对 CLL 治疗的单药,II 期临床试验结果显示,其主要作用在于阻止患者病情的发展^[23]。

MK-2206 是一个具有高度选择性、非 ATP 竞争性、口服 AKT 变构抑制剂,具有较好的特异性,对 250 多种蛋白酶无抑制性。体外实验和动物模型体内实验表明 MK-2206 可以阻断信号通路活性,导致 CLL 白血病细胞凋亡。MK-2206 选择性地阻断 BCR 引起 CCL3 等细胞因子分泌减少以及细胞毒性上调,从而杀伤 CLL 患者的 B 细胞,而对正常细胞无毒性作用^[24]。Konopleva 等^[25]在体外实验中发现, MK2206 的细胞毒作用不仅可以抑制弥漫性大 B 细胞淋巴瘤和 T-ALL 细胞系细胞生长,还可以在低浓度下(40~200 μ mol/L)抑制 AKT 磷酸化进而对人的 AML 细胞系和 AML 原代细胞表现出抗肿瘤作用。另外,II 期临床试验结果显示, MK2206 的最大耐受剂量治疗成人 AML 患者,只能部分抑制 AKT Ser473 的水平,并且对下游靶点的抑制作用有限,表明 MK2206 在临床上抗白血病的活性不足。

GSK690693 是一种 ATP 竞争性 AKT 抑制剂,在体外抑制 AKT 所有亚基的 IC₅₀为 2~13 nmol/L。体外实验结果表明, GSK690693 可以抑制 ALL 细胞系和 ALL 患者原代白血病细胞增殖和促进其凋亡^[26]。

四、mTOR 抑制剂

mTOR 是进化上保守的丝/苏氨酸蛋白激酶,属于PI3K相关激酶(PI3K-related kinase, PIKK)超家族,是mTORC1复合体和mTORC2复合物的共同组分(图1)。mTORC1通过磷酸化其下游靶蛋白包括翻译起始因子4EBP、核糖体蛋白激酶S6K等,促进细胞周期相关蛋白的合成,从而调控细胞的增殖和凋亡。mTORC2在通路中主要通过磷酸化AKT的Ser473位点来调节AKT的活性,进而影响AKT作为激酶的功能^[27]。

针对mTOR的不同复合物位点的抑制剂可分为两类,即雷帕霉素及其类似物和mTOR活性位点抑制剂。雷帕霉素及其类似物是变构抑制剂,抑制mTORC1但不直接作用mTORC2;mTOR活性位点抑制剂则具有双重抑制mTORC1和mTORC2的作用。

1. 雷帕霉素及其类似物:雷帕霉素及其类似物(RAD001、CCI-779、AP23573)是第一代mTOR抑制剂,但其抗肿瘤作用有限。这些化合物主要阻断mTORC1复合物,对mTORC2的抑制作用较弱。雷帕霉素类似物的抑制作用机制与雷帕霉素相同,都是首先与胞内受体FKBP12结合形成抑制复合物,然后与mTOR的C端FRB(FKB12-rapamycin Binding)区域结合,阻止mTOR对下游靶点的修饰从而抑制细胞生长^[28]。

雷帕霉素是第一个被发现的mTOR抑制剂,是经FDA批准在器官移植中应用的免疫抑制剂。由于雷帕霉素的水溶性和化学稳定性比较低,所以在临床上不被用于抗癌治疗,一些经过改善后的雷帕霉素类似物目前正在临床进行试验阶段^[29]。与雷帕霉素相比,类似物Temsirolimus(CCI-779)和Everolimus(RAD001)具有更好的溶解性、更短的半衰期和更高的药效。CCI-779可以抑制mTORC1活性以及mTORC1下游靶蛋白P70核糖体S6激酶(S6K1)、4EBP1的磷酸化,从而导致一些细胞周期调节蛋白表达的降低^[30]。CCI-779已被FDA批准用于肾细胞癌和套细胞淋巴瘤。II期临床试验结果显示,CCI-779作为单药治疗老年AML患者,引起mTOR活性抑制者不到50%,且患者对抑制剂的反应与mTOR下游分子S6K的磷酸化抑制水平相关^[31]。在体外实验中,RAD001主要通过细胞毒作用使细胞周期停留在G₀/G₁期,引起B-ALL白血病细胞的凋亡和自噬^[26]。类似物Ridaforolimus(deferolimus, AP23573, MK-8668)在体外实验中,对不同白血病细胞系呈现出抑制增殖的能力,并且表现出更好的药理学性能,包括化学稳定性、药效和水溶性^[32]。

2. 活性位点抑制剂(mTORC1/2双重抑制剂):该类型抑制剂为第二代mTOR抑制剂,mTORC1/2双重抑制剂由于可以同时抑制mTORC1和mTORC2,在临床试验中呈现出更显著的抗白血病效果。因此mTOR活性位点抑制剂在治疗白血病方面具有很好的临床应用前景。

抑制剂AZD8055可以充分抑制mTORC1/2的活性,在AML细胞系以及AML移植小鼠模型体内实验中,AZD8055能诱导caspase酶依赖的细胞凋亡和自噬,导致AML细胞明显减少,而不影响正常CD34⁺造血祖细胞增殖^[33]。PP242是

一种新的小分子蛋白激酶抑制剂,靶点为mTOR的ATP结合位点。相比于雷帕霉素及其衍生物,ATP竞争性抑制剂PP242对于诱导白血病细胞凋亡更具有选择性,研究结果显示PP242在B-ALL、T-ALL和AML细胞中均可以抑制PI3K/AKT/mTOR信号通路,并延长白血病小鼠模型的生存期^[34-36]。Torin-2为ATP竞争性抑制剂,对B-ALL和T-ALL各细胞系有很强的细胞毒性和细胞增殖抑制作用,能使细胞周期停留在G₀/G₁期,同时可以诱导白血病细胞自噬,并且可以有效地阻断AKT的再次活化^[34,37]。

虽然体内外的实验数据表明mTORC1/2抑制剂在抗白血病的作用中更有优势,但是由于在抑制mTORC1的同时有许多负反馈调节通路被激活或者抑制,所以mTOR活性位点抑制剂是否比mTORC1抑制剂更有效、更应优先考虑用作抗肿瘤药物,这也是目前临床研究的一个关键问题,控制负反馈通路调节所引起的效应是目前抑制剂研发所要攻克的关键点。

五、PDK1抑制剂

PDK1是PI3K下游的效应分子,是AKT的Thr308位点磷酸化所必需的。PDK1正向调控AKT,抑制细胞凋亡,促进细胞分裂、增殖,所以PDK1也是抗癌药物研发的重要靶点之一。PDK1还可以通过激活AGC类激酶来参与肿瘤的发生、发展,比如蛋白激酶C(PKC)、血清糖皮质激素诱导蛋白激酶(SGK)、S6K1和p90核糖体S6激酶(RSK)等^[38]。

PDK1抑制剂BX-795能够抑制PKC和S6K1的磷酸化,在高浓度下可以抑制AKT磷酸化。PDK1过表达通常是AML的表型特征,与AML的发生、发展相关,在体外用BX-795处理PDK1高表达的AML细胞,可抑制白血病细胞及其亚群,而对正常的骨髓CD34⁺细胞毒性较小。另外,与正常的AML细胞相比,PDK1高表达的AML细胞对BX-795的敏感性更高^[39]。除BX-795外,BX系列化合物代表抑制剂还有BX-912、BX-320,在体外均能够抑制多种AML细胞系,它们主要通过抑制PDK1下游靶点包括Thr308-AKT、Thr389-S6K1和Thr505-PKC δ 的磷酸化来发挥作用^[40]。

在体外实验中,抑制剂UCN-01抑制PDK1的IC₅₀浓度为33 nmol/L,在人CLL的多种细胞系、AML细胞系U937和ALL细胞凋亡实验中,UCN-01可下调抗凋亡蛋白从而引起白血病细胞凋亡^[41]。

虽然PDK1是PI3K/AKT/mTOR通路中一个可利用的药物靶点,但目前针对PDK1的抑制剂较少且特异性较低,易产生脱靶效应,较难评估PDK1抑制剂单药的药效^[42]。

六、双靶点抑制剂

众多研究表明,相比于单独使用Pan-PI3K或mTOR抑制剂,同时抑制通路下游靶点分子mTOR和PI3K的一个亚基(比如PI10 α),会有更好的疗效。这种双靶点抑制剂典型代表药物为NVP-BEZ235,它是ATP竞争性PI3K/mTOR混合抑制剂,可以同时阻断PI3Kp110 α 和mTORC1/2,并抑制AKT、S6K1等蛋白的磷酸化^[43]。BEZ235对MLL重排导致的AML和T-ALL有抑制作用^[44-45],可以诱导白血病细胞凋

亡,比单独使用 mTORC1 抑制剂雷帕霉素或 AKT 抑制剂 MK-2206 的效果更好。另外,有些 BCR-ABL 突变的 CML 细胞通常对酪氨酸激酶抑制剂如尼洛替尼耐受,而 BEZ235 可以提高 CML 干/祖细胞对尼洛替尼的敏感性,从而增强尼洛替尼对 CML 细胞的细胞毒作用^[46]。

PI3K/PDK1 双靶点抑制剂 BAG956 可以抑制 PDK1 和 PI3K 大部分的催化亚基。通过抑制 AKT 以及下游的效应因子比如 GSK3 β 、FoxO3a 和 S6K1,可以有效地抑制 AML 细胞系以及 AML 患者骨髓白血病细胞的增殖^[47]。

虽然双靶点抑制剂可以对细胞产生更强的抑制作用,但同时也存在非常大的毒性,因此研发更特异性针对白血病细胞的双靶点抑制剂是未来的研发重点。就目前已有的抑制剂研究综合比较来看,单靶点抑制剂治疗白血病的发展潜能可能更好,但单靶点和双靶点抑制剂的最终疗效仍存在争议,尚需进一步研究。

七、联合用药

在研发靶向抗肿瘤药物的过程中,首先需要确证该抑制剂单用时的有效性。但从初步的临床结果来看,PI3K/AKT/mTOR 单靶点抑制剂很难产生显著、持续的效应,所以,研究者提出在 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂药效学、耐受剂量确定后运用联合用药,以取得更强的叠加效应。

一方面,该通路上的各个靶点抑制剂可以联合用药,例

如上文提到的 PDK1 抑制剂 UCN-01 与雷帕霉素联合使用可以对 AKT 产生更强的抑制作用,从而产生更好抗白血病效果^[48];mTOR 抑制剂 RAD001 与 AKT 抑制剂 MK-2206 在 T-ALL 细胞系以及 ALL 患者样本细胞中可以产生强烈的叠加效应,而 mTOR 抑制剂 CCI-779 与 AKT 抑制剂 GS690693 联合使用也可以产生相似的效果^[26];PI3K/mTOR 抑制剂 BEZ235 与 PI3K 抑制剂 LY294002 联合使用能下调 FoxO1/3 磷酸化从而加速 CML 细胞的凋亡^[49]。

另一方面,一些与 PI3K/AKT/mTOR 相互作用的重要信号通路抑制剂可以与 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂联合使用增强效果,比如 PTEN 的缺失和 Notch 突变激活是 T-ALL 普遍的特点,所以可以联合 BET 抑制剂或者 Notch 抑制剂与 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂进行 T-ALL 治疗^[50]。目前正在研究的可与 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂联合用药的通路抑制剂包括 BCR-ABL 抑制剂、MEK 抑制剂、BET 抑制剂、EGFR 抑制剂、HER2 抑制剂、JAK2 抑制剂和 PARP 抑制剂等^[51]。科学合理的联合用药在临床治疗白血病中具有很大的潜能,其优势主要体现在药效高、治疗过程中不易产生耐受,因此联合用药研究值得深入。

八、展望

PI3K/AKT/mTOR 抑制剂见表 1。虽然目前处于 III 期临床试验阶段的抑制剂 IPI-145、RAD001 和 NVP-BEZ235 等,

表 1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路针对白血病的主要抑制剂

类型	名称	针对靶点	主要针对白血病类型	所处阶段	参考文献	
PI3K 抑制剂	LY294002	PI3KI	AML、CML	体外实验	[8,49]	
	Wortmannin	PI3KI	AML	体外实验	[8]	
	NVP-BKM120	PI3KI	B-ALL	II 期临床试验	[5]	
	GDC-0941	PI3K α/δ	T-ALL	II 期临床试验	[52]	
	GS-1101	PI3K δ	CLL	已批准上市	[14]	
	IPI-145	PI3K δ/γ	CLL	III 期临床试验	[15]	
	IC87114	p110 δ	AML	体外实验	[16]	
	AKT 抑制剂	KRX-0401	AKT	AML、CLL	III 期临床试验	[22-23]
		MK-2206	AKT	AML、CLL	II 期临床试验	[24-25]
		GSK690693	AKT	B-ALL	I 期临床试验	[26]
mTOR 抑制剂	Rapamycin	mTORC1	AML、CML	已批准上市	[49,53]	
	CCI-779	mTORC1	B-ALL	II 期临床试验	[54]	
	RAD001	mTORC1	B-ALL	III 期临床试验	[26]	
	AP23573	mTORC1	T-ALL	III 期临床试验	[32]	
	AZD8055	mTORC1/2	AML	I / II 期临床试验	[33]	
	PP242	mTORC1/2	AML、ALL	III 期临床试验	[34-36]	
	OSI-027	mTORC1/2	AML	II 期临床试验	[55]	
	Torin-2	mTORC1/2	B-ALL	体外实验	[37]	
PDK1 抑制剂	BX-795	PDK1	AML	体外实验	[39]	
	BX-912	PDK1	AML	体外实验	[40]	
	BX-320	PDK1	AML	体外实验	[40]	
	UCN-01	PDK1	AML、CLL	I 期临床试验	[41]	
	COX-2	PDK1	AML	体外实验	[56]	
双靶点抑制剂	NVP-BEZ235	PI3K α /mTOR	MLL-AML	III 期临床试验	[45]	
	NVP-BGT226	PI3K I /mTOR	MLL-AML	I / II 期临床试验	[45]	
	NVP-BAG956	PI3K $\alpha/\delta/\gamma$ /PDK1	T-ALL、AML	体外实验	[47]	
	PI-103	PI3K I /mTOR	T-ALL	体外实验	[57]	

注:AML:急性髓系白血病;CML:慢性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病;CLL:慢性淋巴细胞白血病;MLL:混合系白血病

均在临床试验中表现出很大的前景,但该通路抑制剂的研发仍然面临诸多挑战。

PI3K/AKT/mTOR 抑制剂在实体瘤治疗中有已取得较好的效果,但是在血液肿瘤方面的应用还不是很普遍。大部分试剂在体外实验中对白血病细胞抑制有明显的效果,但是在体内试验临床评估时,疗效却有限,这也表明运用白血病动物模型通过体内实验研究 PI3K/AKT/mTOR 抑制剂的重要性。PI3K/AKT/mTOR 的单药活性相对有限,所以充分利用有效的双重抑制剂,并探索其他与白血病相关通路抑制剂的联合应用,应该是未来的研究重点。PI3K/AKT/mTOR 抑制剂所面临的另一个问题就是特异性不强,该通路靶点较多,白血病的类型也分为多种,所以针对不同类型的白血病进行药物评估,并筛选具有特异靶向的抑制剂是治疗白血病的重要前提。综上所述,PI3K/AKT/mTOR 信号通路是一个潜力巨大的白血病治疗靶点,但要使其抑制剂在临床治疗上充分发挥作用,还应该充分研究该通路作用的分子机制、通路的负反馈作用机制以及与其他信号通路的相互作用机制,并结合体外细胞系和体内白血病模型等更敏感有效的实验来监测抑制剂的作用方式和疗效。

参考文献

- [1] Vanhaesebroeck B, Guillermet-Guibert J, Graupera M, et al. The emerging mechanisms of isoform-specific PI3K signalling [J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2010, 11(5): 329-341.
- [2] LoPiccolo J, Blumenthal GM, Bernstein WB, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR pathway: effective combinations and clinical considerations [J]. *Drug Resist Updat*, 2008, 11(1-2): 32-50.
- [3] Buitenhuis M, Coffey PJ. The role of the PI3K-PKB signaling module in regulation of hematopoiesis [J]. *Cell Cycle*, 2009, 8(4): 560-566.
- [4] Liu P, Cheng H, Roberts TM, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2009, 8(8): 627-644.
- [5] Badura S, Tesanovic T, Pfeifer H, et al. Differential effects of selective inhibitors targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in acute lymphoblastic leukemia [J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80070.
- [6] Niemann CU, Jones J, Wiestner A. Towards targeted therapy of chronic lymphocytic leukemia [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2013, 792: 259-291.
- [7] Courtney KD, Corcoran RB, Engelman JA. The PI3K pathway as drug target in human cancer [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(6): 1075-1083.
- [8] Martelli AM, Evangelisti C, Chiarini F, et al. The phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR signaling network as a therapeutic target in acute myelogenous leukemia patients [J]. *Oncotarget*, 2010, 1(2): 89-103.
- [9] Gharbi SI, Zvelebil MJ, Shuttleworth SJ, et al. Exploring the specificity of the PI3K family inhibitor LY294002 [J]. *Biochem J*, 2007, 404(1): 15-21.
- [10] Martelli AM, Evangelisti C, Chiarini F, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling network in acute myelogenous leukemia [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009, 18(9): 1333-1349.
- [11] Maira SM, Pecchi S, Huang A, et al. Identification and characterization of NVP-BKM120, an orally available pan-class I PI3-kinase inhibitor [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(2): 317-328.
- [12] Woyach JA, Johnson AJ, Byrd JC. The B-cell receptor signaling pathway as a therapeutic target in CLL [J]. *Blood*, 2012, 120(6): 1175-1184.
- [13] Herman SE, Gordon AL, Wagner AJ, et al. Phosphatidylinositol 3-kinase-delta inhibitor CAL-101 shows promising preclinical activity in chronic lymphocytic leukemia by antagonizing intrinsic and extrinsic cellular survival signals [J]. *Blood*, 2010, 116(12): 2078-2088.
- [14] Macias-Perez IM, Flinn IW. GS-1101: a delta-specific PI3K inhibitor in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Curr Hematol Malig Rep*, 2013, 8(1): 22-27.
- [15] Dong S, Guinn D, Dubovsky JA, et al. IPI-145 antagonizes intrinsic and extrinsic survival signals in chronic lymphocytic leukemia cells [J]. *Blood*, 2014, 124(24): 3583-3586.
- [16] Ihle NT, Powis G. Take your PIK: phosphatidylinositol 3-kinase inhibitors race through the clinic and toward cancer therapy [J]. *Mol Cancer Ther*, 2009, 8(1): 1-9.
- [17] Foukas LC, Berenjano IM, Gray A, et al. Activity of any class IA PI3K isoform can sustain cell proliferation and survival [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2010, 107(25): 11381-11386.
- [18] Brachmann SM, Kleylein-Sohn J, Gaulis S, et al. Characterization of the mechanism of action of the pan class I PI3K inhibitor NVP-BKM120 across a broad range of concentrations [J]. *Mol Cancer Ther*, 2012, 11(8): 1747-1757.
- [19] Barrett D, Brown VI, Grupp SA, et al. Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling axis in children with hematologic malignancies [J]. *Paediatr Drugs*, 2012, 14(5): 299-316.
- [20] Manning BD, Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream [J]. *Cell*, 2007, 129(7): 1261-1274.
- [21] Albert S, Serova M, Dreyer C, et al. New inhibitors of the mammalian target of rapamycin signaling pathway for cancer [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2010, 19(8): 919-930.
- [22] Papa V, Tazzari PL, Chiarini F, et al. Proapoptotic activity and chemosensitizing effect of the novel Akt inhibitor perifosine in acute myelogenous leukemia cells [J]. *Leukemia*, 2008, 22(1): 147-160.
- [23] Friedman DR, Lanasa MC, Davis PH, et al. Perifosine treatment in chronic lymphocytic leukemia: results of a phase II clinical trial and in vitro studies [J]. *Leuk Lymphoma*, 2014, 55(5): 1067-1075.
- [24] Ding W, Shanafelt TD, Lesnick CE, et al. Akt inhibitor MK2206 selectively targets CLL B-cell receptor induced cytokines, mobilizes lymphocytes and synergizes with bendamustine to induce CLL apoptosis [J]. *Br J Haematol*, 2014, 164(1): 146-150.
- [25] Konopleva MY, Walter RB, Faderl SH, et al. Preclinical and early clinical evaluation of the oral AKT inhibitor, MK-2206, for the treatment of acute myelogenous leukemia [J]. *Clin Cancer Res*, 2014, 20(8): 2226-2235.
- [26] Neri LM, Cani A, Martelli AM, et al. Targeting the PI3K/Akt/mTOR signaling pathway in B-precursor acute lymphoblastic leukemia and its therapeutic potential [J]. *Leukemia*, 2014, 28(4): 739-748.

- [27] Gough NR. Focus issue: TOR signaling, a tale of two complexes [J]. *Sci Signal*, 2012, 5(217): eg4.
- [28] Zhou H, Luo Y, Huang S. Updates of mTOR inhibitors [J]. *Anticancer Agents Med Chem*, 2010, 10(7): 571-581.
- [29] Ballou LM, Lin RZ. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors [J]. *J Chem Biol*, 2008, 1(1-4): 27-36.
- [30] Rini BI. Temsirolimus, an inhibitor of mammalian target of rapamycin [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1286-1290.
- [31] Amadori S, Stasi R, Martelli AM, et al. Temsirolimus, an mTOR inhibitor, in combination with lower-dose clofarabine as salvage therapy for older patients with acute myeloid leukaemia: results of a phase II GIMEMA study (AML-1107) [J]. *Br J Haematol*, 2012, 156(2): 205-212.
- [32] Mita M, Sankhala K, Abdel-Karim I, et al. Deforolimus (AP23573) a novel mTOR inhibitor in clinical development [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2008, 17(12): 1947-1954.
- [33] Willems L, Chapuis N, Puissant A, et al. The dual mTORC1 and mTORC2 inhibitor AZD8055 has anti-tumor activity in acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2012, 26(6): 1195-1202.
- [34] Evangelisti C, Ricci F, Tazzari P, et al. Targeted inhibition of mTORC1 and mTORC2 by active-site mTOR inhibitors has cytotoxic effects in T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leukemia*, 2011, 25(5): 781-791.
- [35] Janes MR, Limon JJ, So L, et al. Effective and selective targeting of leukemia cells using a TORC1/2 kinase inhibitor [J]. *Nat Med*, 2010, 16(2): 205-213.
- [36] Zeng Z, Shi YX, Tsao T, et al. Targeting of mTORC1/2 by the mTOR kinase inhibitor PP242 induces apoptosis in AML cells under conditions mimicking the bone marrow microenvironment [J]. *Blood*, 2012, 120(13): 2679-2689.
- [37] Simioni C, Cani A, Martelli AM, et al. Activity of the novel mTOR inhibitor Torin-2 in B-precursor acute lymphoblastic leukemia and its therapeutic potential to prevent Akt reactivation [J]. *Oncotarget*, 2014, 5(20): 10034-10047.
- [38] Medina JR, Becker CJ, Blackledge CW, et al. Structure-based design of potent and selective 3-phosphoinositide-dependent kinase-1 (PDK1) inhibitors [J]. *J Med Chem*, 2011, 54(6): 1871-1895.
- [39] Zabkiewicz J, Pearn L, Hills RK, et al. The PDK1 master kinase is over-expressed in acute myeloid leukemia and promotes PKC-mediated survival of leukemic blasts [J]. *Haematologica*, 2014, 99(5): 858-864.
- [40] Feldman RI, Wu JM, Polokoff MA, et al. Novel small molecule inhibitors of 3-phosphoinositide-dependent kinase-1 [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(20): 19867-19874.
- [41] Gojo I, Perl A, Luger S, et al. Phase I study of UCN-01 and perifosine in patients with relapsed and refractory acute leukemias and high-risk myelodysplastic syndrome [J]. *Invest New Drugs*, 2013, 31(5): 1217-1227.
- [42] Peifer C, Alessi DR. Small-molecule inhibitors of PDK1 [J]. *ChemMedChem*, 2008, 3(12): 1810-1838.
- [43] Serra V, Markman B, Scaltriti M, et al. NVP-BEZ235, a dual PI3K/mTOR inhibitor, prevents PI3K signaling and inhibits the growth of cancer cells with activating PI3K mutations [J]. *Cancer Res*, 2008, 68(19): 8022-8030.
- [44] Chiarini F, Grimaldi C, Ricci F, et al. Activity of the novel dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor NVP-BEZ235 against T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Res*, 2010, 70(20): 8097-8107.
- [45] Sandhofer N, Metzeler KH, Rothenberg M, et al. Dual PI3K/mTOR inhibition shows antileukemic activity in MLL-rearranged acute myeloid leukemia [J]. *Leukemia*, 2015, 29(4): 828-838.
- [46] Airiau K, Mahon FX, Josselin M, et al. PI3K/mTOR pathway inhibitors sensitize chronic myeloid leukemia stem cells to nilotinib and restore the response of progenitors to nilotinib in the presence of stem cell factor [J]. *Cell Death Dis*, 2013, 4: e827.
- [47] Weisberg E, Banerji L, Wright RD, et al. Potentiation of antileukemic therapies by the dual PI3K/PDK-1 inhibitor, BAG956: effects on BCR-ABL- and mutant FLT3-expressing cells [J]. *Blood*, 2008, 111(7): 3723-3734.
- [48] Hahn M, Li W, Yu C, et al. Rapamycin and UCN-01 synergistically induce apoptosis in human leukemia cells through a process that is regulated by the Raf-1/MEK/ERK, Akt, and JNK signal transduction pathways [J]. *Mol Cancer Ther*, 2005, 4(3): 457-470.
- [49] Pellicano F, Scott MT, Helgason GV, et al. The antiproliferative activity of kinase inhibitors in chronic myeloid leukemia cells is mediated by FOXO transcription factors [J]. *Stem Cells*, 2014, 32(9): 2324-2337.
- [50] Guo D, Teng Q, Ji C. NOTCH and phosphatidylinositol 3-kinase/phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome ten/AKT/mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling in T-cell development and T-cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2011, 52(7): 1200-1210.
- [51] Fruman DA, Rommel C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities [J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(2): 140-156.
- [52] Zenz T, Mertens D, Kupperts R, et al. From pathogenesis to treatment of chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Nat Rev Cancer*, 2010, 10(1): 37-50.
- [53] Altman JK, Sassano A, Kaur S, et al. Dual mTORC2/mTORC1 targeting results in potent suppressive effects on acute myeloid leukemia (AML) progenitors [J]. *Clin Cancer Res*, 2011, 17(13): 4378-4388.
- [54] Fuka G, Kantner HP, Grausenburger R, et al. Silencing of ETV6/RUNX1 abrogates PI3K/AKT/mTOR signaling and impairs reconstitution of leukemia in xenografts [J]. *Leukemia*, 2012, 26(5): 927-933.
- [55] Gruppuso PA, Boylan JM, Sanders JA. The physiology and pathophysiology of rapamycin resistance: implications for cancer [J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(7): 1050-1058.
- [56] Casanova I, Bosch R, Lasa A, et al. A celecoxib derivative inhibits focal adhesion signaling and induces caspase-8-dependent apoptosis in human acute myeloid leukemia cells [J]. *Int J Cancer*, 2008, 123(1): 217-226.
- [57] Park S, Chapuis N, Bardet V, et al. PI-103, a dual inhibitor of Class IA phosphatidylinositol 3-kinase and mTOR, has antileukemic activity in AML [J]. *Leukemia*, 2008, 22(9): 1698-1706.

(收稿日期: 2015-03-15)

(本文编辑: 刘志红)