

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2017.12.017

· 综述 ·

PI3K-AKT-mTOR 抑制剂与肿瘤免疫治疗

PI3K-AKT-mTOR inhibition in cancer immunotherapy

赵家义综述; 韩一平审阅(第二军医大学附属长海医院呼吸与危重症医学科, 上海 200433)

[摘要] 磷脂肌醇-蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-AKT-mTOR)信号通路的上游通路主要包括表皮生长因子受体(EGFR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)、肝细胞生长因子受体(MET)和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)等各类受体的酪氨酸激酶,其受体的突变、扩增常会导致PI3K-AKT-mTOR信号通路的失调,引起肿瘤发生发展。该通路异常激活常伴随着下游关键分子的改变包括 *PIK3CA*、*AKT1*、*PTEN* 的基因突变, *PIK3CA*、*AKT1*、*AKT2* 的基因扩增,肿瘤抑制基因 *PTEN* 的缺失等。PI3K-AKT-mTOR 信号通路抑制剂主要包括PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂和双重抑制剂等。PI3K-AKT-mTOR 抑制剂对肿瘤免疫微环境、免疫细胞均有显著影响。PI3K-AKT-mTOR 抑制剂单药治疗肿瘤具有一定局限性,如联合DC疫苗、联合免疫检查点CAR-T细胞等在免疫疗法可增强抗肿瘤疗效。

[关键词] PI3K-AKT-mTOR; 抑制剂; 肿瘤; 免疫治疗

[中图分类号] R735.3; R730.2 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385X(2017)012-1207-05

磷脂肌醇-蛋白激酶B-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(PI3K-AKT-mTOR)信号通路控制着许多肿瘤发生发展中重要的细胞生物学过程,包括维持蛋白合成、细胞存活、生长、转移、凋亡、代谢、血管新生以及细胞周期的调控。目前研究认为通过抑制PI3K-AKT-mTOR信号通路可抑制肿瘤细胞增殖、迁移和存活,同时通过阻止免疫抑制途径激活和增强抗肿瘤固有免疫而加强对肿瘤的免疫监视来延缓病情进展^[1]。本文就PI3K-AKT-mTOR信号通路及作用,PI3K-AKT-mTOR抑制剂的种类及其对肿瘤微环境和免疫细胞的影响以及该抑制剂在肿瘤免疫治疗中的相关研究进展进行综述。

1 PI3K-AKT-mTOR 信号通路的组成与作用

PI3K-AKT-mTOR 信号通路的上游通路主要包括表皮生长因子受体(EGFR)、人类表皮生长因子受体2(HER2)、肝细胞生长因子受体(MET)和成纤维细胞生长因子受体(FGFR)等各类受体的酪氨酸激酶,上述受体的突变、扩增常会导致PI3K-AKT-mTOR信号通路的失调,引起肿瘤发生发展。同时该通路异常激活常伴随着下游关键分子的改变包括 *PIK3CA*、*AKT1*、*PTEN* 的基因突变; *PIK3CA*、*AKT1*、*AKT2* 基因扩增,肿瘤抑制基因 *PTEN* 的缺失等。

PI3K 是 PI3K-AKT-mTOR 信号通路上的关键蛋白,可通过磷酸化产生磷脂酰肌醇磷酸酯,如磷脂酰-3, 4, 5-三磷酸酯(phosphatidylinositol-3, 4, 5-bisphosphate, PIP3)来调节细胞存活、生长、增殖和代谢。PI3K 包括 I 型、II 型、III 型。其中 I 型又分为 IA 和 IB

型,且 IA 型与肿瘤生物学行为相关度最高^[2]。IA 型包含 *PI3K α* 、*PI3K β* 和 *PI3K δ* 三个亚型,IB 型仅 *PI3K γ* 一个亚型。IA 型 PI3K 由调节亚基 P58 和催化亚基 P110 组成,在正常情况下两者结合导致 PI3K 失活。病理情况下,通过磷酸化的酪氨酸残基与 P58 的 SH2 结构域相互作用,发生二聚体构象改变,从而解除 P58 对 P110 的抑制作用激活 PI3K^[3]。通过 Ras 和 P110 结合导致 PI3K 活化,产生 PIP3 与 AKT 信号蛋白相互结合引起下一步的信号通路转导。

蛋白激酶 B(AKT/PKB)是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,AKT 家族主要包括 3 种亚型,即 *AKT1*、*AKT2* 和 *AKT3*^[4],三者之间密切相关,它们对调控细胞的增殖及代谢起着极其重要的作用。*AKT1* 可促进细胞的增殖和存活;*AKT2* 主要参与胰岛素对糖类物质代谢的调节;*AKT3* 对细胞大小及数目起着重要调节作用。AKT 是 PI3K 下游的关键蛋白,包括 PH 结构域、催化结构域及调节结构域,PH 结构域缺失或者突变会引起 AKT 的活性降低、失活。具体机制如下:一是 AKT 直接磷酸化促凋亡蛋白 Bad,从而激活转录因子 NF- κ B,进而抑制 Forkhead 家族转录因子的活性并且通过抑制线粒体释放凋亡因子及细胞色素 C 等途径来减少肿瘤细胞凋亡,促进肿瘤细胞生

[基金项目] 上海市科研计划资助项目(No.15411960400)。Project supported by Scientific Research of Shanghai(No.15411960400)

[作者简介] 赵家义(1986-),男,硕士,主治医师,主要从事肺癌早期治疗及基础研究,E-mail: rayzhaojiayi@163.com

[通信作者] 韩一平(HAN Yiping, corresponding author),硕士,主任医师,教授,主要从事肺癌早期治疗及基础研究,E-mail: yphan2006@163.com

长^[5-7];二是AKT通过抑制糖原合成激酶3 β (glycogen synthase kinase 3 β , GSK3 β)的活性,抑制mRNA转录后阻遏真核生物始动因子4E结合蛋白1(eukaryote initiating factor4E binding protein 1, 4EBP1)的表达从而促进肿瘤细胞周期运行,导致肿瘤细胞过度增殖^[8-9];此外,AKT还可通过直接磷酸化并激活内皮型NO合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS)和通过mTOR1上调缺氧诱导因子-1 α (hypoxia inducible factor-1, HIF-1 α)的表达促进肿瘤细胞的血液供应和转移^[10]。

mTOR哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(the mammalian target of rapamycin, mTOR)是一种保守的丝/苏氨酸蛋白激酶,属于磷脂酰肌醇激酶相关激酶家族(phosphatidylinositol-3-kinase related kinase, PIKK)^[11]。mTOR亦是PI3K-AKT-mTOR信号通路的关键位点,其是多条信号通路汇合的枢纽。通过PI3K-AKT-mTOR途径激活,进一步调控下游蛋白,对细胞生长、增殖、凋亡、自噬及细胞周期等多种生理功能发挥调控调节作用。mTOR有mTORC1和mTORC2两种形式^[12]。研究表明mTORC1和mTORC2两种复合物的活性受不同信号传导通路调节:前者位于AKT激酶的下游,直接通过核糖体蛋白激酶1(ribosomal protein S6 kinase 1, S6K1)、4EBP1及其下游靶标Mcl-1的磷酸化调控基因转录^[13]、mRNA剪接以及蛋白质合成,同时下游产物S6K1对AKT进行负反馈调节;后者则位于AKT激酶的上游,通过磷酸化AKT及AGC家族激酶调控细胞的生长、存活和迁移^[14],同时对AKT起正反馈调节作用^[15]。

2 PI3K-AKT-mTOR抑制剂的种类

PI3K-AKT-mTOR信号转导通路的激活可导致肿瘤耐药性增加、抑制肿瘤细胞的凋亡和促进肿瘤细胞增殖。因此,有学者^[16]认为,针对性抑制PI3K-AKT-mTOR信号通路可能是解决肿瘤复杂性和基因异质性的的重要途径。目前PI3K-AKT-mTOR信号通路抑制剂主要包括PI3K抑制剂、AKT抑制剂、mTOR抑制剂和双重抑制剂四类。

2.1 PI3K抑制剂

PI3K抑制剂的类型分为泛PI3K抑制剂(GDC-0941^[17]、BKM120^[18]、XL147^[19]、PX-866^[20]、BAY806946^[21]和CH5132799^[22]等)和亚型选择性PI3K抑制剂(GS-1101、IPI145、GDC0032、BYL719和AZD8186等)。泛PI3K抑制剂可针对所有PI3K的四种亚型(PI3K α , PI3K β , PI3K γ 和PI3K δ),其机制是由于大多数癌细胞都能表达多种PI3K亚型^[23],而泛PI3K抑制剂则可完全阻断所有I型PI3K,但剂量难以耐受是最突出的问题。Brachmann^[18]等人发现在使用BKM120(buparasilib)完全抑制

PI3K时,其剂量对微管蛋白存在明显的细胞毒性。而亚型选择性PI3K抑制剂可降低相关细胞毒性^[24],如BYL719(alpelisib)是首个选择性PI3K α 抑制剂,对PI3K β 、PI3K γ 和PI3K δ 的作用很小,研究显示alpelisib能抑制AKT的磷酸化,阻断PI3K信号通路并抑制PIK3CA突变的乳腺癌细胞生长^[25]。Idelalisib能选择性抑制PI3K的p110 δ 亚基,故对慢性淋巴细胞白血病有很好的疗效且没有明显脱靶效应。因此,Idelalisib已被FDA批准作为治疗复发性慢性淋巴细胞性白血病、滤泡性B细胞非霍奇金淋巴瘤和小淋巴细胞性淋巴瘤的首选药物^[26]。

2.2 AKT抑制剂

AKT抑制剂通过非AKT依赖的PI3K信号旁路代偿性激活,使其失去对AKT下游效应分子的抑制作用。根据抑制剂与AKT的作用方式主要可分为磷脂酰肌醇类似物抑制剂(Perifosine),变构抑制剂(MK-2206、GSK2110183^[27]、GSK2141795^[28]和ARQ092)和ATP竞争性抑制剂(GSK690693、AZD5363^[29]、GDC-0068(Ipatasertib))。除了perifosine和GSK690693的临床试验已被中止外,其余药物的临床试验正在进行:GSK2141795和GSK2110183目前处于II期临床试验阶段,主要在多发性骨髓瘤患者中开展药效和安全性评估^[29]。目前已启动了多项关于AKT变构抑制剂MK2206的II期临床试验,在肺癌、结肠癌、卵巢癌、乳腺癌、黑色素瘤等多种实体瘤的患者中都显示出有一定的抗肿瘤活性和耐受性^[30]。GDC-0068是唯一实现PKA选择性的ATP竞争性抑制剂,I期临床试验结果显示其与一般化疗药联合使用对多种实体瘤有明显治疗作用,且毒性可控,现也已进入II期临床段^[31]。AZD5363也是一个令人关注的ATP竞争AKT抑制剂,其在乳腺癌模型中表现出明显的肿瘤抑制,目前也正在开展II期临床试验^[32]。

2.3 mTOR抑制剂

mTOR抑制剂的机制是通过阻断mTORC1来抑制PI3K-AKT-mTOR信号通路。雷帕霉素及其类似物被认为是第一代mTOR抑制剂,其通过结合他克莫司结合蛋白,与mTOR形成三元复合物来抑制mTORC1的活性^[33-34]。雷帕霉素衍生物如依维莫司(RAD001)、替西罗莫司(CCI-779)、Deforolimus和Ridaforolimus等目前仍在临床试验^[33]。替西罗莫司和依维莫司已被FDA批准用于治疗晚期肾细胞癌、宫颈巨细胞星状细胞瘤和胰腺神经内分泌肿瘤,但未观察到令人欣喜的疗效^[35-36]。

2.4 PI3K/mTOR双重抑制剂

PI3K/mTOR双重抑制剂包括GSK2126458、XL-765、BEZ235、NVP-BGT226、GDC-0980和PKI-587等,仍处于不同的临床研究阶段。由于PI3K与mTOR催化亚基结构域的结构相似性,因此可同时针

对mTORC1、mTORC2及PI3K多条通路。ATP竞争性PI3K/mTOR小分子抑制剂(尤其是PI3K α /mTOR双重抑制剂)可抑制mTORC1和mTORC2同时还可阻滞S6K-PI3K激活等负反馈通路,避免再次活化PI3K-AKT-mTOR信号通路,从而下调其下游信号分子的表达,抑制肿瘤进展^[13]。

3 PI3K-AKT-mTOR抑制剂在肿瘤免疫中的作用

3.1 PI3K-AKT-mTOR抑制剂对肿瘤免疫微环境的影响

Hanahan^[37]等人研究发现PI3K-AKT-mTOR抑制剂在调节肿瘤免疫微环境方面也有重要作用。肿瘤免疫微环境包含多种免疫细胞类型,可以促进或抑制肿瘤发生发展^[38]。大多数免疫细胞的激活都受到PI3K-AKT-mTOR信号通路的影响^[39]。如黑素瘤小鼠模型中PTEN突变可促进免疫抑制细胞因子和趋化因子如CCL20、CXCL1、IL6和IL-23^[40]、IL-6和IL-10^[41]的表达以及血管生成因子VEGF^[42]的生成。Peng^[42]和Dong^[41]等人分别应用选择性PI3K β (p110 β)抑制剂GSK2636771和泛PI3K抑制剂LY29002后发现肿瘤组织中CD8⁺T细胞浸润明显增加、肿瘤负荷减少以及生存期显著延长。VEGF不仅能促进肿瘤血管形成,还能促进免疫细胞亚群浸润如未成熟树突状细胞(DC),骨髓源性抑制细胞(MDSC)和调节性T细胞(Tregs)^[43],其中Tregs能改善DC的自噬机制,有效抑制自身免疫反应,导致抗肿瘤免疫应答降低^[44]。因此,抑制VEGF分泌也可能增强抗肿瘤免疫应答效应。

PD-L1与肿瘤特异性T细胞表达的PD-1相互作用可诱导T细胞增殖、细胞因子产生和迁移^[45]。Lastwika等人在PTEN基因缺失的人和小鼠肿瘤组织中可观察到PD-L1的过表达,而在体外实验中证实使用泛PI3K抑制剂wortmannin、AKT抑制剂MK-2206或mTOR抑制剂雷帕霉素可减少PD-L1在PTEN突变的三阴性乳腺癌中的表达^[46-49]。相反,Gowrishankar^[50]等人在PTEN野生型(WT)黑素瘤细胞株的培养过程中使用PI3K抑制剂LY294002, BKM120或PI3K/mTOR双重抑制剂BEZ235发现不能抑制PD-L1表达水平。因此,免疫检查点配体PD-L1的表达也受PI3K-AKT-mTOR信号通路调控。

3.2 PI3K-AKT-mTOR抑制剂对免疫细胞的影响

在肿瘤微环境中,免疫抑制作用不仅可以通过肿瘤细胞内在效应进行介导,还可以通过调节免疫细胞亚群(如MDSCs和Treg)募集至肿瘤组织^[1,51]。Gato-Canas^[52]等人研究发现抑制AKT能够限制体外MDSC分化,但其对MDSC分化的影响机制不详。Schmid^[53]等人研究发现一系列趋化因子可以通过

PI3K γ (p110 γ)激活骨髓细胞内信号通道样受体(TLR)以促进其浸润至肿瘤组织,并且通过基因和药理学作用导致p110 γ 失活可减少 α 4 β 1整合素介导MDSCs和Treg的粘附及浸润,进而减少黑素瘤、肺癌、胰腺癌和乳腺癌细胞的生长和转移。有研究认为Treg可通过许多机制如IL-10分泌和IL-2整合来抑制抗肿瘤免疫反应的活性^[54-55]。由于PI3K-AKT-mTOR信号通路在Treg和常规T细胞的作用方式可能存在差异,因而PI3K-AKT-mTOR抑制剂可能降低免疫抑制程度,有利于抗肿瘤免疫^[51,56]。Abu-Eid^[51]等人发现使用AKT抑制剂如IC87114, wortmannin或MK-2206后Treg更易受到抑制,从而增加肿瘤组织中CD8⁺T细胞的数量,改善肿瘤病灶的控制。为了减少泛抑制剂相关的脱靶效应,现已开发了PI3K δ (p110 δ)亚型的特异性抑制剂,研究结果发现CD8⁺T细胞功能可不受PI3K-AKT-mTOR抑制剂的影响,激活后的CD8⁺T细胞能增殖和产生效应细胞因子,调节效应T细胞的分化和翻译^[57],有效降低黑素瘤、肺癌、乳腺癌和胰腺癌的肿瘤负荷和转移。

PI3K-AKT-mTOR信号通路还能作用于T细胞受体(TCR)介导的信号传导而发生细胞线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)到糖酵解的代谢重构^[58-59]来满足细胞生物能量增加的需求。特别是在肿瘤情况下,TCR信号可以诱发肿瘤特异性CD8⁺T细胞的衰竭。肿瘤特异性CD8⁺T细胞的上调可以减少PI3K-AKT-mTOR信号传导PD-1,从而抑制过氧化物酶体增殖活化受体 γ 辅助活化因子1 α (PGC1 α)表达而导致糖酵解减少^[60],使被消耗的CD8⁺T细胞处于能量不足的状态。通过阻断PD-1途径可增加效应T细胞的能量代谢,促进其效应功能^[61]。上述研究表明抑制PI3K-AKT-mTOR信号通路可能对被消耗的效应T细胞功能产生不良影响,然而还需更进一步研究证实。

Ribas^[62]等研究发现接受PD-1抑制剂治疗的黑素瘤患者的PFS与记忆性T细胞的发育和持续性密切相关。Robert和Schadendorf^[63-64]认为单药使用CTLA-4抑制剂或PD-1抑制剂的患者中约20-40%能诱导产生持久反应,而常规化疗或靶向治疗只能引起瞬态反应。研究表明记忆性T细胞的分化过程常常受到TCR、IL-2受体和IL-12受体等多种因素的影响,而这些受体可将信号反馈到PI3K-AKT-mTOR途径^[65]。因此,AKT可以控制记忆性CD8⁺T细胞的终末分化与产生之间的平衡。这一观点得到Araki^[66]等人的研究支持,其发现使用mTOR抑制剂雷帕霉素可以显著增强CD8⁺T细胞的质量和数量并且通过促进T细胞扩张阶段的记忆前体(KLRG1 CD127⁺)扩展来增强记忆性T细胞分化,同时在T细胞收缩阶段加

速记忆性 T 细胞分化。此外,已有多项研究证实 AKT 抑制剂可以有效地增强肿瘤组织中记忆性 T 细胞分化^[67],其机制是 AKT 可抑制记忆促进转录因子如 FOXO、TCR/LEF/ β -链蛋白的活性^[68],使 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂可以促进记忆性 T 细胞分化。值得注意的是,在长期抗原暴露的环境中记忆前体细胞会表现出独特的易疲劳性,或许可以解释记忆性 T 细胞在肿瘤组织中发育迟缓的原因^[69]。

4 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂联合免疫疗法治疗肿瘤

4.1 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂单药治疗的局限性

PI3K-AKT-mTOR 抑制剂作为单药治疗用于各种肿瘤的疗效并未令人满意^[70-71],其原因一是以耐受浓度为治疗剂量,其疗效可能无法达到生物学治疗效果;二是这些治疗方法仅针对大多数组织体内的一种信号通路。虽然 Chiu^[72]和 Okkenhaug^[73]等人证实 PI3K-AKT-mTOR 信号通路有助于淋巴细胞的发育和活性,但仅限于细胞学试验,无益于进一步阐释潜在有害的免疫杀伤脱靶效应。故更多学者^[51-52,56,66]倾向采取针对 PI3K γ 、PI3K δ 、AKT 或 mTOR 的靶向治疗,增强肿瘤免疫监测而避免广泛毒性等不良反应的策略。尽管药物耐受性明显提升,但在实验中发现其疗效仍然有限。因此,PI3K-AKT-mTOR 抑制剂可能联合免疫治疗才能发挥其全部疗效潜力。

4.2 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂联合免疫疗法的抗肿瘤效果

肿瘤免疫治疗的疗效取决于肿瘤新生抗原特异性 T 细胞^[74]。该 T 细胞可迁移至肿瘤组织提高肿瘤细胞的敏感性^[57,75],产生稳定的免疫记忆^[62]。有研究认为 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂联合 DC 疫苗、免疫检查点抑制剂(如 PD-1 抑制剂和 CTLA-4 抑制剂)或嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法(Chimeric Antigen Receptor T-Cell Immunotherapy, CAR-T)等多种抗肿瘤免疫治疗可能使患者获得最佳的疗效^[76]。

(1)联合 DC 疫苗为了增强肿瘤抗原特异性 T 细胞的启动和激活,目前正开发各种肿瘤疫苗接种方法包括以往全身使用具有免疫原性的肿瘤特异性多肽以及采用分离自体 DC 并将其以离体肿瘤抗原负载的形式作为细胞疫苗应用^[77-78]。Noh^[78]和 Karin^[79]等学者证实 PI3K-AKT-mTOR 途径通过 NF- κ B 诱导信号传导起到上调作用,从而启动各种抗凋亡分子转录包括细胞凋亡抑制剂、半胱天冬酶-8/FAS 相关死亡结构域样 IL-1 β 转换酶和其抑制蛋白以及 Bcl-2 家族成员如 A1/BFL1 和 BCL-XL。研究人员通过对于上游 PI3K-AKT 信号通路靶向治疗后发现肿瘤特异性 CD8+T 细胞介导的细胞毒性的敏感性显著增

强^[78],表明 DC 疫苗治疗联合 PI3K-AKT 抑制剂或许可以提高肿瘤对免疫介导的细胞杀伤的敏感性。

(2)联合免疫检查点抑制剂目前针对 PD-1 和 CTLA-4 免疫检查点阻滞的免疫疗法带来了巨大的临床获益。Smyth^[76]等人认为 CTLA-4 抑制剂通过促进肿瘤特异性 CD8+T 细胞在次级淋巴器官内的增殖而发挥作用,PD-1 抑制剂可减少肿瘤组织内特异性 CD8+T 细胞消耗从而增强肿瘤特异性 T 细胞效应器的数量和功能,但原发或继发的耐药的现象也不可避免。O'Donnell^[80]等人研究表明抗原呈递功能、T 细胞抗肿瘤活性、肿瘤细胞或免疫抑制细胞因子分泌、肿瘤组织内 MDSC 和 Treg 的数量和活性的缺失以及保护性免疫记忆的缺乏均可导致抗肿瘤治疗失败,而 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂可解决上述不足^[40-42,53,62,81],因此,联合免疫检查点抑制剂的治疗策略或许是有效的。然而,仍有一些问题:如 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂能否解决 PD-1 抑制剂或者 CTLA-4 抑制剂获得性耐药的问题^[74-73],有待进一步研究解决。

(3)联合 CAR-T 研究人员发现在人类 Burkitt 淋巴瘤和多发性骨髓瘤的小鼠模型中采用 CAR-T 细胞联合 PI3K 抑制剂治疗,小鼠 B 细胞成熟抗原(B cell maturation antigen,BCMA)表达水平显著降低,明显降低了肿瘤负荷,使肿瘤病灶消除更为快速且持久,同时 PI3K 抑制剂还可以改善 CAR-T 细胞的治疗活性,在疾病缓解期明显抑制肿瘤细胞繁殖扩增,有效抑制了肿瘤的复发^[82]。但在成胶质细胞瘤、肝癌、结直肠癌、头颈部癌等实体肿瘤的治疗中 CAR-T 细胞面临许多阻碍^[83],目前正在进一步探索中。

5 结 语

近年来,随着越来越多 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂在临床试验上取得突破性进展,多个药物已进入了临床研究阶段,有望获批。由于该抑制剂的疗效受到包括细胞异质性、信号通路中不同节点之间的动态相互作用和串扰、免疫细胞脱靶效应和细胞可塑性等多种因素影响,大部分抑制剂的疗效尚不能完全满足临床需求,其副作用如血糖调节异常、免疫功能紊乱等方面的影响也仍有待进一步研究。免疫治疗已成为肿瘤临床治疗的热点,故 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂联合免疫治疗,如 DC 疫苗、免疫检查点抑制剂和 CAR-T 细胞用于恶性肿瘤患者的临床研究也已开展,其疗效和安全性有待进一步临床验证。相信 PI3K-AKT-mTOR 抑制剂联合免疫治疗的研究将会成为未来几年该领域的重点。

[参考文献]

- [1] XUE G, ZIPPELIUS A, WICKI A, et al. Integrated Akt/PKB signaling in immunomodulation and its potential role in cancer immunotherapy[J]. *J Natl Cancer Inst*, 2015, 107 (7): djv171. DOI: 10.1093/jnci/djv171.Print2015Jul.
- [2] SARRIS E G, SAIF M W, SYRIGOS K N. The biological role of PI3K pathway in lung cancer[J]. *Pharmaceuticals (Base1)*, 2012, 5 (11): 1235-1264. DOI: 10.3390/ph5111236.
- [3] OSAKI M, OSHIMURA M, ITO H. PI3K-Akt pathway: its functions and alteration in human cancer[J]. *Apoptosis*, 2004, 9(9): 667-676. DOI: 10.1023/B:APPT.0000045801.15585.dd.
- [4] ENGELMAN JA, CHEN L, TAN X, et al. Effective use of PI3K and MEK inhibitors to treat mutant Kras G12D and PIK3CA H1047R murine lung cancers[J]. *Nat Med*, 2008, 14(12): 1351-1356. DOI: 10.1038/nm.1890. Epub 2008 Nov 30.
- [5] JOHNSTONE R W, RUEFLI A A, LOWE S W. Apoptosis: a link between cancer genetics and chemotherapy [J]. *Cell*, 2002, 108(2): 153- 164. [https://DOI.org/10.1016/S0092-8674\(02\)00625-6](https://DOI.org/10.1016/S0092-8674(02)00625-6) Get rights and content.
- [6] DEL PESO L, GONZÁLEZ-GARCÍA M, PAGE C, et al. Interleukin-3-induced phosphorylation of BAD through the protein kinase Akt [J]. *Science*, 1997, 278(5338): 687-689. DOI: 10.1126/science.278.5338.687
- [7] KITADA S, KRAJEWSKA M, ZHANG X, et al. Expression and location of a poptosis-regulating Bcl-2 family protein BAD in normal human tissues and tumor cell lines[J]. *Am J Pathol*, 1998, 152(1): 51-61.
- [8] HERMIDA M A, DINESH KUMAR J, LESLIE N R. GSK3 and its interactions with the PI3K/AKT/mTORsignallingnetwork[J]. *Adv Biol Regul*, 2017, pii: S2212-4926(17)30124-0. DOI: 10.1016/j.jbior.2017.06.003.
- [9] ZHOU B P, LIAO Y, XIA W, et al. Cytoplasmic localization of p21Cip1/WAF1 by Akt- induced phosphorylation in HER- 2/neu-overexpressing cells[J]. *Nat Cell Biol*, 2001, 3(3): 245-252. DOI: 10.1038/35060032.
- [10] LI Q, ZHU G D. Targeting serine/ threonine protein kinase B/Akt and cell-cycle checkpoint kinases for treating cancer[J]. *Curt Topics Med Chem*, 2002, 2(9): 939-971. DOI: 10.2174/1568026023393318.
- [11] XIA Z, GAO T, ZONG Y, et al. Evaluation of subchronic toxicity of GRD081, a dual PI3K/mTOR inhibitor, after 28-day repeated oral administration in Sprague- Dawley rats and beagle dogs[J]. *Food Chem Toxicol*, 2013, 62(9): 687-698. DOI: 10.1016/j.fct.2013.10.001.
- [12] TABE Y, TAFURI A, SEKIYAMA K, et al. Inhibition of mTOR kinase as a therapeutic target for acute myeloid leukemia[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2017, 21(7): 705-714. DOI: 10.1080/14728222.2017.1333600.
- [13] HONG B, WANG H, DENG K, et al. Combination treatment of RAD001 and BEZ235 exhibits synergistic antitumor activity via down-regulation of p-4E-BP1/Mcl-1 in small cell lung cancer[J]. *Oncotarget*, 2017, July 04. DOI: 10.18632/oncotarget.18984.
- [14] TAKEUCHI C S, KIM B G, BLAZEY C M, et al. Discovery of a novel class of highly potent, selective, ATP-competitive, and orally bioavailable inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR)[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(6): 2218-2234. DOI: 10.1021/jm3007933.
- [15] 代从新, 刘小海, 孙博文,等. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在垂体腺瘤中的研究进展[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94 (9): 717-718. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.09.022.
- [16] KANEDA M M, MESSER K S, RALAINIRINA N, et al. PI3K γ is a molecular switch that controls immune suppression[J]. *Nature*, 2016, 539(7629): 437-442. DOI: 10.1038/nature19834.
- [17] SARKER D, ANG J E, BAIRD R, et al. First-in-human phase I study of pictilisib (GDC-0941), a potent pan-class I phosphatidylinositol-3-kinase (PI3K) inhibitor, in patients with advanced solid tumors[J]. *Clin. Cancer Res*, 2015, 21(1): 77-86. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0947.
- [18] BRACHMANN S M, KLEYLEIN-SOHN J, GAULIS S, et al. Characterization of the mechanism of action of the panclass I PI3K inhibitor NVP-BKM120 across a broad range of concentrations[J]. *Mol. Cancer Ther*, 2012, 11(8): 1747-1757. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-11-1021.
- [19] CHAKRABARTY A, BHOLA N E, SUTTON C, et al. Trastuzumab-resistant cells rely on a HER2-PI3K-FoxOsurvivin axis and are sensitive to PI3K inhibitors[J]. *Cancer Res*, 2013, 73(3): 1190-1200. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-12-2440.
- [20] IHLE NT, WILLIAMS R, CHOW S, et al. Molecular pharmacology and antitumor activity of PX-866: a novel inhibitor of phosphoinositide-3-kinase signaling[J]. *Mol. Cancer Ther*, 2004, 3(7): 763-772. DOI: Published July 2004.
- [21] LIU N, ROWLEY B R, BULL C O, et al. BAY 80-6946 is a highly selective intravenous PI3K inhibitor with potent p110alpha and p110delta activities in tumor cell lines and xenograft models[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(11): 2319-2330. DOI: 10.1158/1535-7163.MCT-12-0993-T.
- [22] OHWADA J, EBIIKE H, KAWADA H, et al. Discovery and biological activity of a novel class I PI3K inhibitor: CH5132799[J]. *Bioorg Med Chem Lett*, 2011, 21(6): 1767-1772. DOI: 10.1016/j.bmcl.2011.01.065.
- [23] FOUKAS L C, BERENJENO I M, GRAY A, et al. Activity of any class IA PI3K isoform can sustain cell proliferation and survival[J]. *Proc Natl AcadSci U S A*, 2010, 107(25): 11381-11386. DOI: 10.1073/pnas.0906461107.
- [24] FRUMAN D A, ROMMEL C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(2): 140-156. DOI: 10.1038/nrd4204.
- [25] KEAM B, KIM S, AHN Y O, et al. In vitro anticancer activity of PI3K alpha selective inhibitor BYL719 in head and neck cancer[J]. *Anticancer Res*, 2015, 35(1) :175-182.
- [26] RAMANATHAN S, JIN F, SHARMA S, et al. Clinical pharmacokinetic and pharmacodynamic profile of idelalisib[J]. *Clin Pharmacokinetic*, 2016, 55(1): 33-45. DOI: 10.1007/s40262-015-0304-0.
- [27] ARCECI R J, ALLEN C E, DUNKEL I J, et al. Evaluation of afuresertib: an oral pan-AKT inhibitor, in patients with langerhans cell histiocytosis[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2017, 64(5): e26325. DOI: 10.1002/pbc.26325.
- [28] DUMBLE M, CROUTHAMEL M C, ZHANG S Y, et al. Discovery of novel AKT inhibitors with enhanced anti-tumor effects in combination with the MEK inhibitor[J]. *PLoS One*, 2014, 9(6): e100880. DOI: 10.1371/journal.pone.0100880.

- [29] SPENCER A, YOON SS2, HARRISON S J, et al. The novel AKT inhibitor afuresertib shows favorable safety, pharmacokinetics, and clinical activity in multiple myeloma[J]. *Blood*, 2014, 124(14): 2190-2195. DOI: 10.1182/blood-2014-03-559963.
- [30] YAP T A, YAN L, PATNAIK A, et al. First-in-man clinical trial of the oral pan-AKT inhibitor MK-2206 in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35): 4688-4695. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5263.
- [31] BLAKE J F, XU R, BENCSIK J R, et al. Discovery and preclinical pharmacology of a selective ATP-competitive Akt inhibitor (GDC-0068) for the treatment of human tumors[J]. *J Med Chem*, 2012, 55(18): 8110-8127. DOI: 10.1021/jm301024w.
- [32] ADDIE M, BALLARD P, BUTTAR D, et al. Discovery of 4-amino-N-[(1S)-1-(4-chlorophenyl)-3-hydroxypropyl]-1-(7H-pyrrolo[2,3-d]pyrimidin-4-yl)piperidine-4-carboxamide (AZD5363), an orally bioavailable, potent inhibitor of Akt kinases[J]. *J Med Chem*, 2013, 56(5): 2059-2073. DOI: 10.1021/jm301762v.
- [33] MENG L H, ZHENG X F. Toward rapamycin analog (rapalog)-based precision cancer therapy[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2015, 36(10): 1163-1169. DOI: 10.1038/aps.2015.68.
- [34] N. CYBULSKI, M.N. Hall, TOR complex 2: a signaling pathway of its own, *Trends BiochemSci* 34 (12) (2009) 620-627.
- [35] MOTZER R J, ESCUDIER B, OUDARD S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial[J]. *Lancet*, 2008, 372(9637): 449-456. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61039-9.
- [36] HUTSON T E, ESCUDIER B, ESTEBAN E, et al. Randomized phase III trial of temsirolimus versus sorafenib as second-line therapy after sunitinib in patients with metastatic renal cell carcinoma[J]. *J Clin Oncol*, 2014, 32(8): 760-767. DOI: 10.1200/JCO. 2013. 50. 3961.
- [37] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. *Cell*, 2011, 144(5): 646-674. DOI: 10.1016/j.cell. 2011.02.013.
- [38] FRIDMAN W H, PAGÈS F, SAUTÈS-FRIDMAN C, et al. The immune contexture in human tumours: impact on clinical outcome[J]. *Nat Rev Cancer*, 2012, 12(4): 298-306. DOI: 10.1038/nrc3245.
- [39] OKKENHAUG K. Signaling by the phosphoinositide 3-kinase family in immune cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2013, 31: 675-704. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032712-095946.
- [40] YING H, ELPEK K G, VINJAMoori A, et al. PTEN is a major tumor suppressor in pancreatic ductal adenocarcinoma and regulates an NF- κ B—Cytokine network[J]. *Cancer Discov*, 2011, 1(2): 158-169. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-11-0031.
- [41] DONG Y, RICHARDS JA, GUPTA R, et al. PTEN functions as a melanoma tumor suppressor by promoting host immune response [J]. *Oncogene*, 2014, 33(38): 4632-4642. DOI: 10.1038/onc. 2013. 409.
- [42] PENG W, CHEN J Q, LIU C, et al. Loss of PTEN promotes resistance to T cell-mediated immunotherapy[J]. *Cancer Discov*, 2016, 6(2): 202-216. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-15-0283.
- [43] WADA J, SUZUKI H, FUCHINO R, et al. The contribution of vascular endothelial growth factor to the induction of regulatory T-cells in malignant effusions[J]. *Anticancer Res*, 2009, 29(3): 881-888.
- [44] ALISSAFI T, BANOS A, BOON L, et al. Tregs restrain dendritic cell autophagy to ameliorate autoimmunity[J]. *J Clin Invest*, 2017, 127(7): 2789-2804. DOI: 10.1172/JCI92079.
- [45] WHERRY E J, KURACHI M. Molecular and cellular insights into T cell exhaustion[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 486-499. DOI: 10.1038/nri3862.
- [46] LASTWIKA K J, WILSON W, LI Q K, et al. Control of PD-L1 expression by oncogenic activation of the AKT-mTOR pathway in non-small cell lung cancer[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(2): 227-238. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-14-3362.
- [47] SONG M, CHEN D, LU B, et al. PTEN loss increases PD-L1 protein expression and affects the correlation between PD-L1 expression and clinical parameters in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2013, 8(6): e65821. DOI: 10.1371/journal.pone.0065821.
- [48] PARSA A T, WALDRON J S, PANNER A, et al. Loss of tumor suppressor PTEN function increases B7-H1 expression and immunoresistance in glioma[J]. *Nat Med*, 13(1): 84-88. DOI: 10.1038/nm1517.
- [49] MITTENDORF E A, PHILIPS A V, MERIC-BERNSTAM F, et al. PD-L1 expression in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(4): 361-370. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-13-0127.
- [50] GOWRISHANKAR K, GUNATILAKE D L, GALLAGHER S J, et al. Inducible but not constitutive expression of PD-L1 in human melanoma cells is dependent on activation of NF- κ B[J]. *PLoS One*, 2015, 10(4): e0123410. DOI: 10.1371/journal.pone.0123410.
- [51] ABU-EID R, SAMARA R N, OZBUN L, et al. Selective inhibition of regulatory T cells by targeting the PI3K/Akt pathway[J]. *Cancer Immunol Res*, 2014, 2(11): 1080-1089. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-14-0095.
- [52] GATO-CAÑAS M, MARTINEZ DE MORENTIN X, BLANCO-LUQUIN I, et al. A core of kinase-regulated interactomes defines the neoplastic MDSC lineage[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(29): 27160-27175. DOI: 10.18632/oncotarget.4746.
- [53] SCHMID M C, AVRAAMIDES C J, DIPPOLD H C, et al. Receptor tyrosine kinases and TLR/IL1Rs unexpectedly activate myeloid cell PI3K γ : a single convergent point promoting tumor inflammation and progression[J]. *Cancer Cell*, 2011, 19(6): 715-727. DOI: 10.1016/j.ccr.2011.04.016.
- [54] ZOU W. Regulatory T cells: tumour immunity and immunotherapy [J]. *Nat Rev Immunol*, 2006, 6(4): 295-307. DOI: 10.1038/nri1806.
- [55] TENG M W, RITCHIE D S, NEESON P, et al. Biology and clinical observations of regulatory T cells in cancer immunology[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2011, 344: 61-95. DOI: 10.1007/82_2010_50.
- [56] ALI K, SOOND DR, PIÑEIRO R, et al. Inactivation of PI(3)K p110 δ breaks regulatory T-cell-mediated immune tolerance to cancer [J]. *Nature*, 2014, 510(7505): 407-411. DOI: 10.1038/nature13444.
- [57] ARAKI K, MORITA M, BEDERMAN A G, et al. Translation is actively regulated during the differentiation of CD8⁺ effector T cells [J]. *Nat Immunol*, 2017 Jul 17. DOI: 10.1038/ni.3795.
- [58] BUCK M D, O'SULLIVAN D, PEARCE E L. T cell metabolism drives immunity[J]. *J Exp Med*, 2015, 212(9): 1345-1360. DOI: 10.1084/jem.20151159.
- [59] CHANG C H, CURTIS J D, MAGGI L B Jr, et al. Posttranscriptional control of T cell effector function by aerobic glycolysis[J]. *Cell*,

- 2013, 153(6): 1239-1251. DOI: 10.1016/j.cell.2013.05.016.
- [60] PATSOUKIS N, BARDHAN K, CHATTERJEE P, et al. PD-1 alters T-cell metabolic reprogramming by inhibiting glycolysis and promoting lipolysis and fatty acid oxidation[J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6692. DOI: 10.1038/ncomms7692.
- [61] BENGSCHE B, JOHNSON AL, KURACHI M, et al. Bioenergetic insufficiencies due to metabolic alterations regulated by the inhibitory receptor PD-1 are an early driver of CD8(+) T cell exhaustion[J]. *Immunity*, 2016, 45(2): 358-373. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.07.008.
- [62] RIBAS A, SHIN DS, ZARETSKY J, et al. PD-1 blockade expands intratumoral memory T cells[J]. *Cancer Immunol Res*, 2016, 4(3): 194-203. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-15-0210.
- [63] ROBERT C, HAMID RAO, DAUD A, et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001[J]. *ASCO Annual Meeting*, 2016. DOI: 10.1111/ajco.12542.
- [64] SCHADENDORF D, HODI F S, ROBERT C, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma[J]. *J Clin Oncol*, 2015, 33(17): 1889-1894. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736.
- [65] KIM E H, SURESH M. Role of PI3 K/Akt signaling in memory CD8 T cell differentiation[J]. *Front Immunol*, 2013, 4: 20. DOI: 10.3389/fimmu.2013.00020.
- [66] ARAKI K, TURNER A P, SHAFFER V O, et al. mTOR regulates memory CD8 T-cell differentiation[J]. *Nature*, 2009, 460(7251): 108-112. DOI: 10.1038/nature08155.
- [67] van der WAART A B, van de WEEM N M, MAAS F, et al. Inhibition of Akt signaling promotes the generation of superior tumor-reactive T cells for adoptive immunotherapy[J]. *Blood*, 2014, 124(23): 3490-3500. DOI: 10.1182/blood-2014-05-578583.
- [68] LAZAREVIC V, GLIMCHER L H, LORD G M. T-bet: a bridge between innate and adaptive immunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(11): 777-789. DOI: 10.1038/nri3536.
- [69] ANGELOSANTO J M, BLACKBURN S D, CRAWFORD A, et al. Progressive loss of memory T cell potential and commitment to exhaustion during chronic viral infection[J]. *J Virol*, 2012, 86(15): 8161-8170. DOI: 10.1128/JVI.00889-12.
- [70] FRUMAN D A, ROMMEL C. PI3K and cancer: lessons, challenges and opportunities[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2014, 13(2): 140-156. DOI: 10.1038/nrd4204.
- [71] YAP TA, YAN L, PATNAIK A, et al. First-in-man clinical trial of the oral pan-AKT inhibitor MK-2206 in patients with advanced solid tumors[J]. *J Clin Oncol*, 2011, 29(35): 4688-4695. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.5263.
- [72] CHIU H, MALLYA S, NGUYEN P, et al. The selective phosphoinositide-3-Kinase p110 δ inhibitor IPI-3063 potently suppresses B Cell survival, proliferation, and differentiation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 747. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00747.
- [73] OKKENHAUG K, TURNER M, GOLD M R. PI3K signaling in B cell and T cell biology[J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 557. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00557.
- [74] SPRANGER S, BAO R, GAJEWSKI T F. Melanoma-intrinsic β -catenin signalling prevents anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 231-235. DOI: 10.1038/nature14404.
- [75] ZARETSKY J M, GARCIA-DIAZ A, SHIN D S, et al. Mutations associated with acquired resistance to PD-1 blockade in melanoma [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 819-829. DOI: 10.1056/NEJMoa1604958.
- [76] SMYTH M J, NGIOW S F, RIBAS A, et al. Combination cancer immunotherapies tailored to the tumour microenvironment[J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(3): 143-158. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.209.
- [77] TIMMERMAN JM, LEVY R. Dendritic cell vaccines for cancer immunotherapy[J]. *Annu Rev Med*, 1999, 50: 507-529. DOI: 10.1146/annurev.med.50.1.507.
- [78] NOH K H, KANG T H, KIM J H, et al. Activation of Akt as a mechanism for tumor immune evasion[J]. *Mol Ther*, 2009, 17(3): 439-447. DOI: 10.1038/mt.2008.255.
- [79] KARIN M, CAO Y, GRETEN F R, et al. NF-kappaB in cancer: from innocent bystander to major culprit[J]. *Nat Rev Cancer*, 2002, 2(4): 301-310. DOI: 10.1038/nrc780.
- [80] O'DONNELL J S, SMYTH M J, TENG M W. Acquired resistance to anti-PD1 therapy: checkmate to checkpoint blockade?[J]. *Genome Med*, 2016, 8(1): 111. DOI: 10.1186/s13073-016-0365-1.
- [81] RAMOS R N, PIAGGIO E, ROMANO E. Mechanisms of resistance to immune checkpoint antibodies[J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2017, Mar 18. DOI: 10.1007/164_2017_11.
- [82] GRANDE S, PERKINS M R, HAMEL A, et al. Abstract 2296: Inhibition of the PI3K/Akt pathway during CAR T cell production results in enhanced efficacy across multiple in vivo tumor models[J]. *Cancer Res*, 2016, 76 (14 Supplement): 2296-2296. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2016-2296.
- [83] SRIDHAR P, PETROCCA F. Regional delivery of chimeric antigen receptor (CAR) T- cells for cancer therapy[J]. *Cancers (Basel)*, 2017, 9(7). pii: E92. DOI: 10.3390/cancers9070092.

[收稿日期] 2017-06-11

[修回日期] 2017-08-25

[本文编辑] 韩丹