

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2024.04.012

· 综述 ·

三阴性乳腺癌中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的突变及相关靶向治疗的研究进展

Research progress on PI3K/AKT/mTOR signaling pathway mutations and related targeted therapies in triple-negative breast cancer

杨鑫综述; 佟仲生, 赵伟鹏 审阅(天津医科大学肿瘤医院 国家恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 天津市肿瘤免疫与生物治疗重点实验室, 天津 300060)

[摘要] 三阴性乳腺癌(TNBC)是最具侵袭性的乳腺癌亚型, PI3K/AKT/mTOR 信号通路失调是 TNBC 最常见的致癌突变之一, 靶向 PI3K/AKT/mTOR 信号通路是治疗 TNBC 的重要方向。本文着重介绍了 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的机制, TNBC 中出现的 PIK3CA、AKT1 或 mTOR 的突变, 以及失活张力 PTEN、PIK3R1 或 INPP4B 的突变或丢失, 也展现了布帕尼西、帕他色替、依维莫司等 PI3K/AKT/mTOR 信号通路靶向药物在治疗 TNBC 中单独、联合应用和与化疗或免疫疗法联用的疗效, 同时论述了目前正在进行的各类临床试验及其未来的前景。

[关键词] 三阴性乳腺癌; PI3K/AKT/mTOR 信号通路; 基因突变; 靶向治疗

[中图分类号] R737.9; R730.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2024)04-0397-07

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤, 占癌症总病例的 24.5%, 占癌症死亡病例的 15.5%^[1]。三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 约占乳腺癌的 15%~20%^[2], 免疫组织化学上定义为缺乏雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR) 以及人表皮生长因子受体 2 (HER2) 的表达^[3]。根据分子分类, TNBC 分为 6 个亚型: 基底样型 1、基底样型 2、间充质型、间充质干细胞型、免疫调节型和雄激素受体阳性型^[4]。TNBC 通常是一种分子异质的亚型, 由于新发现的致癌驱动因素和靶点, 此可能提供额外的治疗机会。目前, 铂类药物、聚 ADP-核糖聚合酶抑制剂、免疫检查点抑制剂、雄激素受体抑制剂和磷酸肌醇 3 激酶 (PI3K)/蛋白激酶 B (AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mTOR) 抑制剂等多种新型靶向治疗药物正处于临床前研究和临床试验阶段^[5]。本文主要介绍 TNBC 中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的突变及其通路靶向抑制剂在治疗 TNBC 中的应用, 旨在为 TNBC 的临床治疗提供新的药物和探究新的药物搭配方式。

1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路概述

PI3K 根据其序列同源性和体外底物偏好分为三类 (I 类、II 类和 III 类)^[6]。I 类是主要的 PI3K 酶家族。一旦被上游信号激活, PI3K 调节亚基 p85 α 与受体蛋白激酶或衔接蛋白上的磷酸酪氨酸残基结合, 并释放 PI3K 催化亚基 p110 α , 使其能够磷酸化磷脂酰肌醇 -4, 5- 二磷酸 (phosphatidylinositol-4, 5-bisphosphate, PIP2) 为磷脂酰肌醇 -3, 4, 5- 三磷酸 (PIP3), 并为 3-磷酸肌醇依赖性蛋白激酶 1 (PDK1)

和 AKT 提供对接位点, 包括 AKT、PDK1 及血清和糖皮质激素诱导激酶 (SGK) 的含有 PH (pleckstrin homology) 结构域的蛋白质被 PIP3 招募到细胞膜上^[6-8]。PDK1 进一步导致 AKT308 中 Thr1 处中央催化激酶结构域的磷酸化。然后, 哺乳动物靶向 mTORC2 介导了 C 末端疏水基序 Ser473 处 AKT1 的二次磷酸化^[9-12]。AKT 是 PI3K 的主要下游靶点, 它被 PDK1 和 mTORC2 激活, 并磷酸化大量下游效应蛋白, 包括 mTORC1、叉头盒蛋白 O1、糖原合成激酶 3 和小鼠双微体 2, 直接或间接地控制细胞的增殖与存活^[8]。mTORC1 的激活需要其他细胞内蛋白的磷酸化, 包括 PRAS40 和结节性硬化复合物 (tuberous sclerosis complex, TSC)。AKT 磷酸化 TSC2 上的 5 个氨基酸残基 (Ser939、Ser981、Ser1130、Ser1132 和 Thr1462), 从而诱导 TSC 从溶酶体膜上分离。TSC 作为一种 GTP 酶激活蛋白发挥作用, 一旦释放, 激活脑 Ras 同源蛋白 GTP 酶。当 TSC 处于非活性去磷酸化形式时, 脑 Ras 同源蛋白处于活性形式, 它可以通过激活 mTORC1 直接与 mTOR 的催化亚基结合, 而 mTORC1 反过来磷酸化下游底物, 从而触发一系列细胞过程 mTORC1 在正常细胞和肿瘤细胞中介导广泛的细胞活动。mTORC1 激活真核起始因子 4E、核糖体 S6 激酶蛋白和缺氧诱导因子 1 α (hypoxia-

[基金项目] 天津市医学重点学科建设项目 (No. TJYXZDXK-009A)

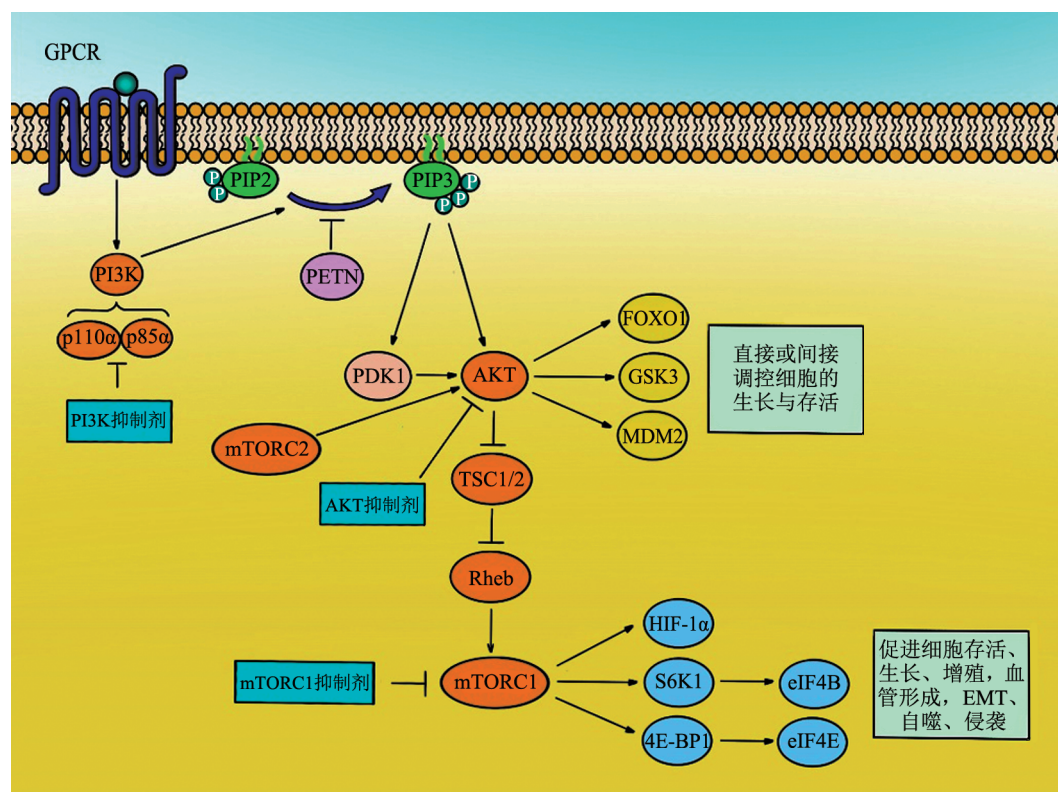
[作者简介] 杨鑫 (1997—), 女, 硕士生, 住院医师, 主要从事乳腺癌的临床研究。E-mail: yangxin2792@163.com

[通信作者] 赵伟鹏, E-mail: zhaoweipeng@tjmuch.com

inducing factor 1 α , HIF-1 α), 促进细胞存活、分化、增殖、血管生成、上皮间质转化(EMT)、自噬和侵袭等(图1)^[13-19]。

PI3K/AKT/mTOR 信号通路被认为是与乳腺癌相关的重要信号通路之一, 参与细胞葡萄糖代谢、分化、增殖、DNA 修复、凋亡和迁移^[20-21]。葡萄糖通过两种平行的代谢途径分解代谢, 即糖酵解和磷酸戊糖途径^[22]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路的激活导致磷酸

戊糖途径关键酶——6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶更高的活性, 从而增强代谢活性^[23]。PI3K/AKT/mTOR 信号通路可被胰岛素受体底物的磷酸化激活, 导致参与葡萄糖受体转运蛋白4向细胞表面转运, 以及糖原合成的其他靶标的激活^[24]。mTORC1 通过转录因子 HIF-1 α 刺激糖酵解和葡萄糖摄取^[25]。此外, mTORC2 磷酸化 AKT 的疏水基序(围绕人类的 Ser473), 调控葡萄糖和脂质代谢^[26]。



FOXO1: 叉头盒蛋白 O1 (forkhead box protein O1); GSK3: 糖原合成激酶 3 (glycogen synthase kinase-3); MDM2: 小鼠双微体 2 (murine double minute 2); Rheb: 脑 Ras 同源蛋白 (Ras homolog enriched in brain); S6K: 核糖体 S6 激酶 (ribosomal S6 kinase); eIF4B: 真核翻译起始因子 4B (eukaryotic translation initiation factor 4B); eIF4E: 真核翻译起始因子 4E (eukaryotic initiation factor 4E); 4E-BP1: 真核起始因子 4E-结合蛋白 1 (eIF4E-binding protein 1)。

图1 PI3K/AKT/mTOR 信号通路示意图

2 TNBC 中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路突变情况

多种基因组突变导致肿瘤中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的过度激活, 包括激活 PIK3CA、AKT1 或 mTOR 的突变, 以及失活张力 PTEN、PIK3R1 或 INPP4B 的突变或丢失^[27-29]。PIK3CA 突变、AKT 突变或 PTEN 缺失是 PI3K/AKT/mTOR 信号通路失调的主要原因, 而 PI3K/AKT/mTOR 信号通路是治疗失败的重要信号通路^[6]。

2.1 PI3KCA 激活突变

PI3K 是细胞内信号酶, 其磷酸化细胞膜中磷酸肌醇的游离 3-羟基^[30]。在 TNBC 中, 绝大多数激活突变发生在 p110 α 中, 总体上在 9% 原发性 TNBC 中发生突变。晚期 TNBC 中 PI3KCA 的突变率可能会增

加, 这反映了一部分最初的雌激素阳性乳腺癌复发后失去雌激素表达, 成为“继发性”TNBC, 但在雌激素阳性乳腺癌中仍保持 PI3KCA 突变率过高^[31]。PI3KCA 突变导致激活 α -PI3K, 使 PIP3 在细胞膜中的磷酸化和积累增强, 从而激活下游途径^[30]。

2.2 AKT 激活突变

AKT 激活通过控制细胞存活、生长、增殖和凋亡的众多 AKT 下游靶点触发信号^[32]。三种不同亚型 (AKT1、AKT2 和 AKT3) 的 AKT 家族形成 PI3K 下游的一个节点^[33]。AKT 信号在细胞中具有许多功能, 如细胞生存、生长、细胞周期调节和代谢。AKT1 上调已显示通过核糖体蛋白 S6 和细胞周期蛋白 D1 调节细胞增殖, 而 AKT2 调节细胞骨架成分^[34]。AKT3

亚型已被鉴定为在DNA和mRNA水平上特异性地在TNBC中高表达,诱导细胞增殖和肿瘤生长,但不促进其侵袭性^[35]。与管腔型乳腺癌相比,AKT磷酸化在TNBC中也会发生突变,这是TNBC中AKT活化的标志^[31]。除AKT1 E17K激活突变之外,替代性AKT激活遗传事件存在不确定性。与野生型相比,AKT1 L52R、Q79K和D323H突变也能促进AKT1活性,但这种突变很少^[30,36]。

2.3 mTOR激活突变

mTOR可以形成两种复合物(mTORC1和mTORC2),分别通过与RAPTOR和RICTOR结合来定义^[30]。在肿瘤基因组数据库原发性乳腺癌中仅1.8%的病例中发现mTOR突变,只有少数被认为是推定的驱动因素。已发现激活mTOR的其他罕见突变,如肿瘤抑制因子LKB1中的突变,其上调mTOR和下游途径的激活^[37],以及TSC1-TSC2复合物中的突变(其是mTORC1的负调节因子并促进mTORC2的激活)^[30,38]。

2.4 PTEN突变或丢失

PTEN是一种磷酸酶,通过其3'-磷酸酶作用去磷酸化PIP3为PIP2,阻断PIP3作为关键的细胞第二信使传递细胞外信号,抑制AKT激活,从而抑制信号级联的其余部分,因而作为肿瘤抑制剂^[30,39]。PTEN突变在TNBC中很常见,基因介导的功能丧失发生率约为15%^[31]。PTEN表达的缺失与三阴性乳腺导管癌相关,并通过激活AKT和mTORC1促进细胞增殖^[40]。一项对TNBC患者临床相关基因组突变的研究^[41]表明,PTEN(35%)是早期复发TNBC患者中排名最高的突变基因之一,其中只有p53的突变发生率高于PTEN,这暗示了PTEN在TNBC早期复发特征中的关键作用。因此,PTEN是TNBC的关键肿瘤抑制因子,并对TNBC的进展起着负向调控作用^[39]。

目前,已在TNBC的基因组、基因表达和蛋白质水平上观察到PI3K-mTOR途径的激活^[42]。PI3KCA的激活突变是TNBC中仅次于TP53突变的第二常见突变,其发生率约为10%~15%^[43]。尽管单个基因的突变很少发生,但在25%~30%的TNBC中观察到PI3KCA、AKT1和mTOR联合激活突变及PTEN的失活或缺失^[44]。PI3KCA和AKT1基因的激活突变在雄激素受体阳性型TNBC中富集,高达50%的雄激素阳性肿瘤具有PI3KCA突变^[45-47]。尽管活化突变在基底肿瘤中很少见,但其特征是PTEN的频繁基因组缺失、PTEN的失活突变以及PTEN和INPP4B表达的缺失,导致AKT信号的增强^[45,48]。据报道,间充质型TNBC中PI3K/AKT/mTOR信号通路的突变频率较高^[49]。总的来说,25%~50%的TNBC中存在

PI3K/AKT/mTOR信号网络的不同基因组突变,并且与临床前模型中对该途径抑制的更高敏感性相关^[29-31,45]。

3 TNBC中PI3K/AKT/mTOR信号通路抑制剂

迄今为止已开发出多种PI3K/AKT/mTOR信号通路靶向药物,并运用于治疗TNBC的临床试验,多与其他化疗药物或靶向药物合用时表现出良好的治疗效果。PI3K/AKT/mTOR信号通路影响细胞的代谢和增殖,同课题组成员在研究去乙酰化转移酶抑制剂罗米地辛(romidepsin, FK228)处理的4T1细胞中一共鉴定到6193个蛋白质,其中5938个蛋白质包含定量信息,FK228/4T1比较组中229个蛋白表达发生上调,203个蛋白表达发生下调(包含SDHC、NDUFB4)。

3.1 PI3K抑制剂

布帕尼西(buparlisib, BKM120)是IA类泛PI3K抑制剂。在TNBC患者中单独使用布帕尼西时,虽然有一小部分患者实现了病情稳定时间的延长,但与较强的临床疗效无关^[50]。BELLE-4研究^[51]评估了布帕尼西与紫杉醇、安慰剂在治疗局部晚期HER2阴性乳腺癌患者的疗效,并观察到PI3KCA抑制剂没有益处。在接受PI3KCA抑制剂治疗的TNBC队列中观察到更差的结果^[52]。

阿培利司(alpelisib, BYL719)是一种口服I类 α 特异性PI3K抑制剂化合物。无论是否存在PI3K信号通路突变,阿培利司作为单一疗法在TNBC中均无临床疗效^[53]。靶向PI3K途径与化疗相结合已在晚期TNBC中显示出疗效^[54-55]。阿培利司单药治疗疗效有限,这可能部分反映了治疗一线以外的晚期TNBC的困难,并表明与化疗或其他抗增殖药物联合使用^[56]是可取的策略^[53]。例如,一项在TNBC患者队列中奥拉帕尼(olaparib)联合阿培利司的早期试验结果^[57]表明,该组合是安全且可耐受的;尽管结论受到患者数量少的限制,但该组合在经过大量预处理的人群中表现出活性,治疗反应率和临床获益率分别为18%和35%。

3.2 AKT抑制剂

帕他色替(ipatasertib, GDC-0068)是一种口服ATP竞争性选择性AKT抑制剂。2017年发表的LOTUS试验^[58-59]中,共有124例未经治疗的转移性TNBC患者被随机分为紫杉醇和口服帕他色替或安慰剂组,结果显示,随访10个月后,与紫杉醇和安慰剂组相比,使用紫杉醇和帕他色替治疗的患者的中位无进展生存时间(PFS)有所改善(6.2 vs 4.9个月, HR=0.6, P=0.037)。该试验在2021年的最终结果显

示,晚期 TNBC 患者可以从帕他色替+紫杉醇组合中受益^[60]。在 FAIRLANE 研究^[61]中,早期 TNBC 患者在新辅助紫杉醇治疗 12 周的基础上加用帕他色替并没有提供统计学上或临床意义上的病理完全缓解率改善,并且该效果与 PIK3CA/AKT1/PTEN 或 PTEN 低状态无关。然而,帕他色替的抗肿瘤作用在生物标志物选择的患者中更为明显,特别是 MRI 的完全缓解率(在 PIK3CA/AKT1/PTEN 突变人群中帕他色替组为 39%,安慰剂组为 9%)。这一观察结果与 LOTUS 试验在转移性 TNBC 中的研究结果一致^[59]。

卡匹色替(capivasertib, AZD5363)是一种口服的有效 AKT 抑制剂。在 2020 年发表的 PAKT 试验^[32, 55, 62]中,将未经治疗的转移性 TNBC 患者随机分组,分别接受紫杉醇和卡匹色替或安慰剂治疗,卡匹色替组的中位 PFS 为 5.9 个月,安慰剂组为 4.2 个月($HR=0.74$,单侧 $P=0.06$);在 PIK3CA/AKT1/PTEN 患者中,卡匹色替组的肿瘤中位 PFS 为 9.3 个月,安慰剂组为 3.7 个月($HR=0.30$, $P=0.01$)。因此,添加 AKT 抑制剂卡匹色替使患者 PFS 显著延长,并且在 PIK3CA/AKT1/PTEN 信号通路突变的肿瘤患者中的获益更为明显。最终结果显示,意向治疗人群中卡匹色替组总生存时间(OS)明显改善(19.1 vs 13.5 个月, $HR=0.70$),但差异无统计学意义;同样,有或没有 PI3K/AKT/mTOR 信号通路突变的患者在临床获益方面差异无统计学意义,因为与对照组相比,卡匹色替组的中位 OS 更长,但差异无统计学意义。

3.3 mTOR 抑制剂

依维莫司(everolimus)是一种口服的 mTOR 抑制剂。在两项临床试验^[63-64]中,测试了依维莫司和艾日布林(eribulin)在转移性 TNBC 患者中的联合用药,使用上述药物的不同剂量以检查疗效和并发症,中位 OS 为 8.3 个月,中位疾病进展时间为 2.6 个月。上述方案显示,联合用药安全且有一定的疗效。在 2021 年发表的一项临床试验^[65]中,评估标准蒽环类药物和紫杉醇新辅助化疗后靶向治疗的疗效,结果表明,依维莫司联合顺铂对标准新辅助化疗后残留病变的 TNBC 患者有效。

3.4 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂与化疗或免疫疗法的组合

基于 PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在临床试验中的疗效,其与化疗或免疫疗法组合的临床试验正在进行中,以进一步评估这些药物的疗效。目前一项 III 期随机、双盲、安慰剂对照临床试验(NCT04251533),评估阿培利司和白蛋白结合-紫杉醇对携带 PIK3CA 突变或 PTEN 缺失(EPIK-B3)的晚期 TNBC 患者的疗效和安全性已完成最终数据收集。

PATHFINDER 试验是一项已完成的针对紫杉醇预处理的局部晚期或转移性 TNBC 患者的帕他色替联合非紫杉烷化疗药物(卡培他滨、艾日布林、卡铂、吉西他滨)的多中心、开放标签、非对比、三臂 II a 期试验(NCT04464174),正等待最终结果的发表。BEGONIA 试验是一项开放标签、多中心研究,旨在确定杜伐单抗联合新的肿瘤疗法(含或不含紫杉醇)和杜伐单抗+紫杉醇作为 TNBC 患者一线治疗的疗效和安全性的 I b/II 期试验(NCT03742102)^[32],实验 2 正在研究卡匹色替与紫杉醇和杜伐单抗的相关性。一项评估免疫检查点抑制剂斯巴达珠单抗联合 mTOR 抑制剂(依维莫司)和 LCL161 在结直肠癌、非小细胞肺癌、TNBC 和肾细胞癌患者中的安全性和有效性的早期临床试验(NCT02890069)^[58],目前主要试验和资料收集已完成,期待最终结果的发表。

4 结论

随着对 TNBC 中 PI3K/AKT/mTOR 信号通路作用与机制了解的不断加深,靶向 PI3K/AKT/mTOR 通路是治疗 TNBC 的另一方向,靶向 PI3K/AKT/mTOR 通路的药物是一个不断发展的领域,如上文所述,除了开发新的靶向药物,还可以不断探究现有药物与免疫疗法与化疗药物的搭配。现有的临床试验均未获得十分满意的临床结果,可能与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路与其他通路联系、产生耐药性及药物本身的有效性和毒副作用等因素有关。

对 TNBC 的特定分子谱进行分类以提供诊断、预后和治疗信息,更深入地了解细胞内物质和能量代谢过程,开发治疗靶点及靶向药物(如小分子抑制剂或单克隆抗体),考虑通路之间的紧密联系,研究多种药物联用的最佳顺序,并应用于临床试验,预测治疗耐药性是现今探索治疗 TNBC 药物的难题与挑战。总的来说,基于 TNBC 分子分类,目前有必要挖掘乳腺癌各个亚型内的治疗靶点并制定相应的治疗策略。未来的研究仍然需要开发高效的靶向药物并确定相关的生物标志物来评估治疗的效果。

[参考文献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, *et al.* Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3): 209-249. DOI: 10.3322/caac.21660.
- [2] PEROU C M, SØRLIE T, EISEN M B, *et al.* Molecular portraits of human breast tumours[J]. *Nature*, 2000, 406: 747-752. DOI: 10.1038/35021093.
- [3] ZHANG J, XIA Y, ZHOU X M, *et al.* Current landscape of personalized clinical treatments for triple-negative breast cancer[J/OL]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 977660[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40111111/>.

- nih.gov/36188535/. DOI: 10.3389/fphar.2022.977660.
- [4] YANG C Q, LIU J, ZHAO S Q, *et al.* Recent treatment progress of triple negative breast cancer[J]. *Prog Biophys Mol Biol*, 2020, 151: 40-53. DOI: 10.1016/j.pbiomolbio.2019.11.007.
- [5] PADDOCK M N, FIELD S J, CANTLEY L C. Treating cancer with phosphatidylinositol-3-kinase inhibitors: increasing efficacy and overcoming resistance[J]. *J Lipid Res*, 2019, 60(4): 747-752. DOI: 10.1194/jlr.S092130.
- [6] CERMA K, PIACENTINI F, MOSCETTI L, *et al.* Targeting PI3K/AKT/mTOR pathway in breast cancer: from biology to clinical challenges[J/OL]. *Biomedicine*, 2023, 11(1): 109[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9855880/>. DOI: 10.3390/biomedicine11010109.
- [7] VERNIERI C, CORTI F, NICHETTI F, *et al.* Everolimus versus alpelisib in advanced hormone receptor-positive HER2-negative breast cancer: targeting different nodes of the PI3K/AKT/mTORC1 pathway with different clinical implications[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2020, 22(1): 33[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32252811/>. DOI: 10.1186/s13058-020-01271-0.
- [8] ZHU K R, WU Y Q, HE P, *et al.* PI3K/AKT/mTOR-targeted therapy for breast cancer[J/OL]. *Cells*, 2022, 11(16): 2508[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9406657/>. DOI: 10.3390/cells11162508.
- [9] WRIGHT S C E, VASILEVSKI N, SERRA V, *et al.* Mechanisms of resistance to PI3K inhibitors in cancer: adaptive responses, drug tolerance and cellular plasticity[J/OL]. *Cancers*, 2021, 13(7): 1538 [2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33810522/>. DOI: 10.3390/cancers13071538.
- [10] HANADA M, FENG J H, HEMMINGS B A. Structure, regulation and function of PKB/AKT—a major therapeutic target[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2004, 1697(1/2): 3-16. DOI: 10.1016/j.bbapap.2003.11.009.
- [11] SZYMONOWICZ K, OECK S, MALEWICZ N M, *et al.* New insights into protein kinase B/Akt signaling: role of localized Akt activation and compartment-specific target proteins for the cellular radiation response[J/OL]. *Cancers*, 2018, 10(3): 78[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29562639/>. DOI: 10.3390/cancers10030078.
- [12] HUANG J D, CHEN L Y, WU J X, *et al.* Targeting the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway in the treatment of human diseases: current status, trends, and solutions[J]. *J Med Chem*, 2022, 65(24): 16033-16061. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.2c01070.
- [13] MORITA M, GRAVEL S P, CHÉNARD V, *et al.* mTORC1 controls mitochondrial activity and biogenesis through 4E-BP-dependent translational regulation[J]. *Cell Metab*, 2013, 18(5): 698-711. DOI: 10.1016/j.cmet.2013.10.001.
- [14] AZPIAZU I, SALTIEL A R, DEPAOLI-ROACH A A, *et al.* Regulation of both glycogen synthase and PHAS-1 by insulin in rat skeletal muscle involves mitogen-activated protein kinase-independent and rapamycin-sensitive pathways[J]. *J Biol Chem*, 1996, 271(9): 5033-5039. DOI: 10.1074/jbc.271.9.5033.
- [15] PAREKH D, ZIEGLER W, YONEZAWA K, *et al.* Mammalian TOR controls one of two kinase pathways acting upon nPKCdelta and nPKCepsilon[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(49): 34758-34764. DOI: 10.1074/jbc.274.49.34758.
- [16] USUI I, HARUTA T, IWATA M, *et al.* Retinoblastoma protein phosphorylation via PI 3-kinase and mTOR pathway regulates adipocyte differentiation[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2000, 275(1): 115-120. DOI: 10.1006/bbrc.2000.3201.
- [17] YOKOGAMI K, WAKISAKA S, AVRUCH J, *et al.* Serine phosphorylation and maximal activation of STAT3 during CNTF signaling is mediated by the rapamycin target mTOR[J]. *Curr Biol*, 2000, 10(1): 47-50. DOI: 10.1016/s0960-9822(99)00268-7.
- [18] HUDSON C C, LIU M, CHIANG G G, *et al.* Regulation of hypoxia-inducible factor 1alpha expression and function by the mammalian target of rapamycin[J]. *Mol Cell Biol*, 2002, 22(20): 7004-7014. DOI: 10.1128/MCB.22.20.7004-7014.2002.
- [19] KARAMI FATH M, AKHAVAN MASOULEH R, AFIFI N, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signaling pathway modulation by circular RNAs in breast cancer progression[J/OL]. *Pathol Res Pract*, 2023, 241: 154279[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36584499/>. DOI: 10.1016/j.prp.2022.154279.
- [20] ENGELMAN J A, LUO J, CANTLEY L C. The evolution of phosphatidylinositol 3-kinases as regulators of growth and metabolism[J]. *Nat Rev Genet*, 2006, 7(8): 606-619. DOI: 10.1038/nrg1879.
- [21] MALAYIL R, CHHICHHOLIYA Y, VASUDEVA K, *et al.* Oncogenic metabolic reprogramming in breast cancer: focus on signaling pathways and mitochondrial genes[J/OL]. *Med Oncol*, 2023, 40(6): 174 [2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/8428369/>. DOI: 10.1007/s12032-023-02037-2.
- [22] LU C W, YANG D F, KLEMENT J D, *et al.* H3K9me3 represses G6PD expression to suppress the pentose phosphate pathway and ROS production to promote human mesothelioma growth[J]. *Oncogene*, 2022, 41(18): 2651-2662. DOI: 10.1038/s41388-022-02283-0.
- [23] TIAN L Y, SMIT D J, JÜCKER M. The role of PI3K/AKT/mTOR signaling in hepatocellular carcinoma metabolism[J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(3): 2652[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36768977/>. DOI: 10.3390/ijms24032652.
- [24] CHEUNG Y M, MCDONNELL M, HAMNVIK O R. A targeted approach to phosphoinositide-3-kinase/Akt/mammalian target of rapamycin-induced hyperglycemia[J/OL]. *Curr Probl Cancer*, 2022, 46(1): 100776[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34376311/>. DOI: 10.1016/j.currprobcancer.2021.100776.
- [25] MIRICESCU D, BALAN D G, TULIN A, *et al.* PI3K/AKT/mTOR signalling pathway involvement in renal cell carcinoma pathogenesis (Review) [J/OL]. *Exp Ther Med*, 2021, 21(5): 540 [2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33815613/>. DOI: 10.3892/etm.2021.9972.
- [26] PAPADOPOLI D, POLLAK M, TOPISIROVIC I. The role of GSK3 in metabolic pathway perturbations in cancer[J/OL]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2021, 1868(8): 119059[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989699/>. DOI: 10.1016/j.bbamcr.2021.119059.
- [27] ZHANG Y Q, NG P K S, KUCHERLAPATI M, *et al.* A pan-cancer proteogenomic atlas of PI3K/AKT/mTOR pathway alterations[J]. *Cancer Cell*, 2017, 31(6): 820-832. e3. DOI: 10.1016/j.ccell.2017.04.013.
- [28] HOXHAI G, MANNING B D. The PI3K-AKT network at the interface of oncogenic signalling and cancer metabolism[J]. *Nat*

- Rev Cancer, 2020, 20(2): 74-88. DOI: 10.1038/s41568-019-0216-7.
- [29] MEHLICH D, MARUSIAK A A. Kinase inhibitors for precision therapy of triple-negative breast cancer: progress, challenges, and new perspectives on targeting this heterogeneous disease[J/OL]. Cancer Lett, 2022, 547: 215775[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35667515/>. DOI: 10.1016/j.canlet.2022.215775.
- [30] PASCUAL J, TURNER N C. Targeting the PI3-kinase pathway in triple-negative breast cancer[J]. Ann Oncol, 2019, 30(7): 1051-1060. DOI: 10.1093/annonc/mdz133.
- [31] NETWORK C G A. Comprehensive molecular portraits of human breast tumours[J]. Nature, 2012, 490(7418): 61-70. DOI: 10.1038/nature11412.
- [32] CAPICI S, AMMONI L C, MELI N, *et al*. Personalised therapies for metastatic triple-negative breast cancer: when target is not everything [J/OL]. Cancers, 2022, 14(15): 3729[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35954393/>. DOI: 10.3390/cancers14153729.
- [33] IRIE H Y, PEARLINE R V, GRUENEBERG D, *et al*. Distinct roles of Akt1 and Akt2 in regulating cell migration and epithelial-mesenchymal transition[J]. J Cell Biol, 2005, 171(6): 1023-1034. DOI: 10.1083/jcb.200505087.
- [34] RIGGIO M, PERRONE M C, POLO M L, *et al*. AKT1 and AKT2 isoforms play distinct roles during breast cancer progression through the regulation of specific downstream proteins[J/OL]. Sci Rep, 2017, 7: 44244[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5347151/>. DOI: 10.1038/srep44244.
- [35] CHIN Y R, YOSHIDA T, MARUSYK A, *et al*. Targeting Akt3 signaling in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Res, 2014, 74(3): 964-973. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-13-2175.
- [36] YI K H, LAURING J. Recurrent AKT mutations in human cancers: functional consequences and effects on drug sensitivity[J]. Oncotarget, 2016, 7(4): 4241-4251. DOI: 10.18632/oncotarget.6648.
- [37] SHAW R J, BARDEESY N, MANNING B D, *et al*. The LKB1 tumor suppressor negatively regulates mTOR signaling[J]. Cancer Cell, 2004, 6(1): 91-99. DOI: 10.1016/j.ccr.2004.06.007.
- [38] HUANG J X, DIBBLE C C, MATSUZAKI M, *et al*. The TSC1-TSC2 complex is required for proper activation of mTOR complex 2[J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(12): 4104-4115. DOI: 10.1128/MCB.00289-08.
- [39] CHAI C S, WU H H, ABUETABH Y, *et al*. Regulation of the tumor suppressor PTEN in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Lett, 2022, 527: 41-48. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.12.003.
- [40] KHAN F, ESKAKULA A, RICKS-SANTI L J, *et al*. Loss of PTEN in high grade advanced stage triple negative breast ductal cancers in African American women[J]. Pathol Res Pract, 2018, 214(5): 673-678. DOI: 10.1016/j.prp.2018.03.020.
- [41] WANG L Y, ZHAI Q L, LU Q Y, *et al*. Clinical genomic profiling to identify actionable alterations for very early relapsed triple-negative breast cancer patients in the Chinese population[J]. Ann Med, 2021, 53(1): 1358-1369. DOI: 10.1080/07853890.2021.1966086.
- [42] CAPUOZZO M, CELOTTO V, SANTORSOLA M, *et al*. Emerging treatment approaches for triple-negative breast cancer[J/OL]. Med Oncol, 2023, 41(1): 5[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/5827095/>. DOI: 10.1007/s12032-023-02257-6.
- [43] AMATO O, BUISSERET L, GEBHART G, *et al*. PIK3CA copy-number gain and inhibitors of the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer[J/OL]. Cold Spring Harb Mol Case Stud, 2023, 9(2): a006255[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10240844/>. DOI: 10.1101/mcs.a006255.
- [44] ALVES C L, DITZEL H J. Drugging the PI3K/AKT/mTOR pathway in ER⁺ breast cancer[J/OL]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4522[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10003259/>. DOI: 10.3390/ijms24054522.
- [45] BARECHE Y, VENET D, IGNATIADIS M, *et al*. Unravelling triple-negative breast cancer molecular heterogeneity using an integrative multiomic analysis[J]. Ann Oncol, 2018, 29(4): 895-902. DOI: 10.1093/annonc/mdy024.
- [46] JIANG Y Z, MA D, SUO C, *et al*. Genomic and transcriptomic landscape of triple-negative breast cancers: subtypes and treatment strategies[J]. Cancer Cell, 2019, 35(3): 428-440.e5. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.02.001.
- [47] AKHOUAYRI L, OSTANO P, MELLO-GRAND M, *et al*. Identification of a minimum number of genes to predict triple-negative breast cancer subgroups from gene expression profiles[J/OL]. Hum Genomics, 2022, 16(1): 70[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9764480/>. DOI: 10.1186/s40246-022-00436-6.
- [48] FEDELE C G, OOMS L M, HO M, *et al*. Inositol polyphosphate 4-phosphatase II regulates PI3K/Akt signaling and is lost in human basal-like breast cancers[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2010, 107(51): 22231-22236. DOI: 10.1073/pnas.1015245107.
- [49] BASHO R K, GILCREASE M, MURTHY R K, *et al*. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway for the treatment of mesenchymal triple-negative breast cancer: evidence from a phase I trial of mTOR inhibition in combination with liposomal doxorubicin and bevacizumab[J]. JAMA Oncol, 2017, 3(4): 509-515. DOI: 10.1001/jamaoncol.2016.5281.
- [50] GARRIDO-CASTRO A C, SAURA C, BARROSO-SOUSA R, *et al*. Phase 2 study of buparlisib (BKM120), a pan-class I PI3K inhibitor, in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J/OL]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 120[2023-10-30]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33138866/>. DOI: 10.1186/s13058-020-01354-y.
- [51] MARTÍN M, CHAN A, DIRIX L, *et al*. A randomized adaptive phase II/III study of buparlisib, a pan-class I PI3K inhibitor, combined with paclitaxel for the treatment of HER2-advanced breast cancer (BELLE-4) [J]. Ann Oncol, 2017, 28(2): 313-320. DOI: 10.1093/annonc/mdw562.
- [52] PINILLA K, DREWETT L M, LUCEY R, *et al*. Precision breast cancer medicine: early stage triple negative breast cancer-a review of molecular characterisation, therapeutic targets and future trends[J/OL]. Front Oncol, 2022, 12: 866889[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9393396/>. DOI: 10.3389/fonc.2022.866889.
- [53] SAVAS P, LO L L, LUEN S J, *et al*. Alpelisib monotherapy for PI3K-altered, pretreated advanced breast cancer: a phase II study[J]. Cancer Discov, 2022, 12(9): 2058-2073. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-1696.
- [54] SHARMA P, ABRAMSON V G, O' DE A, *et al*. Clinical and biomarker results from phase I / II study of PI3K inhibitor alpelisib plus nab-paclitaxel in HER2-negative metastatic breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2021, 27(14): 3896-3904. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-4879.

- [55] HALL P E, SCHMID P. Emerging strategies for TNBC with early clinical data: new chemoimmunotherapy strategies[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 193(1): 21-35. DOI: 10.1007/s10549-022-06547-x.
- [56] TEO Z L, VERSACI S, DUSHYANTHEN S, *et al.* Combined CDK4/6 and PI3K α inhibition is synergistic and immunogenic in triple-negative breast cancer[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(22): 6340-6352. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-17-2210.
- [57] BATALINI F, XIONG N Y, TAYOB N, *et al.* Phase 1b clinical trial with alpelisib plus olaparib for patients with advanced triple-negative breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(8): 1493-1499. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3045.
- [58] COSTA R L B, HAN H S, GRADISHAR W J. Targeting the PI3K/AKT/mTOR pathway in triple-negative breast cancer: a review[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2018, 169(3): 397-406. DOI: 10.1007/s10549-018-4697-y.
- [59] KIM S B, DENT R, IM S A, *et al.* Ipatasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer (LOTUS): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial[J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(10): 1360-1372. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30450-3.
- [60] DENT R, OLIVEIRA M, ISAKOFF S J, *et al.* Final results of the double-blind placebo-controlled randomized phase 2 LOTUS trial of first-line ipatasertib plus paclitaxel for inoperable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2021, 189(2): 377-386. DOI: 10.1007/s10549-021-06143-5.
- [61] OLIVEIRA M, SAURA C, NUCIFORO P, *et al.* FAIRLANE, a double-blind placebo-controlled randomized phase II trial of neoadjuvant ipatasertib plus paclitaxel for early triple-negative breast cancer[J]. *Ann Oncol*, 2019, 30(8): 1289-1297. DOI: 10.1093/annonc/mdz177.
- [62] SCHMID P, ABRAHAM J, CHAN S, *et al.* Capivasertib plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel as first-line therapy for metastatic triple-negative breast cancer: the PAKT trial[J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38(5): 423-433. DOI: 10.1200/JCO.19.00368.
- [63] LEE J S, YOST S E, BLANCHARD S, *et al.* Phase I clinical trial of the combination of eribulin and everolimus in patients with metastatic triple-negative breast cancer[J/OL]. *Breast Cancer Res*, 2019, 21(1): 119[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6839083/>. DOI: 10.1186/s13058-019-1202-4.
- [64] DAMASKOS C, GARMPI S, GARMPI A, *et al.* Investigational drug treatments for triple-negative breast cancer[J/OL]. *J Pers Med*, 2021, 11(7): 652[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8303312/>. DOI: 10.3390/jpm11070652.
- [65] ANAND K, PATEL T, NIRAVATH P, *et al.* Targeting mTOR and DNA repair pathways in residual triple negative breast cancer post neoadjuvant chemotherapy[J/OL]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 82[2023-10-30]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7794349/>. DOI: 10.1038/s41598-020-80081-y.

[收稿日期] 2023-10-31

[修回日期] 2024-02-20

[本文编辑] 党瑞山