บทฟื้นฟูวิชาการ ■ Review Article

# โปรตีนซีรีน-ทรีโอนีนไคเนสเป็นเป้าหมายสำหรับการออกฤทธิ์ของยารักษามะเร็ง

ศิรินภา คลังแสง, ลัดดาวัลย์ เส็งกันไพร*
*ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น*

# Protein Serine-Threonine Kinases as Drug Target In Cancer Treatment

Sirinapha Klungsaeng, Laddawan Senggunprai*
*Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University*

Received: 7 April 2020
Accepted: 22 May 2020

ซีรีน-ทรีโอนีนไคเนสเป็นตัวควบคุมที่สำคัญของวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์ โปรตีนกลุ่มนี้ทำหน้าที่ควบคุมกระบวนการพื้นฐานของเซลล์ได้แก่ การเจริญเติบโต การแบ่งเซลล์ การสร้างโปรตีน การเมแทบอลิซึม การชราภาพ และการตายแบบอะพอพโตซิส มักพบความผิดปกติของซีรีน-ทรีโอนีนไคเนสในมะเร็งหลายชนิด ดังนั้น การเข้าใจถึงลักษณะและบทบาทการทำหน้าที่ของโปรตีนกลุ่มนี้ในวิถีส่งสัญญาณของเซลล์จึงเป็นองค์ความรู้ที่สำคัญสำหรับการพัฒนายารักษามะเร็งชนิดใหม่ ในบทความฉบับนี้ จะกล่าวถึงซีรีน-ทรีโอนีนไคเนสบางชนิดที่มีส่วนเกี่ยวข้องกับการเกิดมะเร็ง โดยจะกล่าวถึงลักษณะและบทบาทในการก่อมะเร็งของโปรตีนเหล่านี้ รวมถึงยาที่ถูกพัฒนาขึ้นโดยมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ไปที่โปรตีนซีรีน-ทรีโอนีนไคเนสเหล่านี้ด้วย

**คำสำคัญ:** ซีรีน-ทรีโอนีนไคเนส, มะเร็ง, ยามุ่งเป้า, วิถีส่งสัญญาณ

Serine-threonine kinases (STKs) are important regulators of intracellular signaling pathways. They regulate varieties of fundamental cellular processes including growth, proliferation, protein synthesis, metabolism, aging, and apoptosis. STKs are frequently dysregulated in human cancer. It is therefore, understanding of the characteristics of these proteins and their functions in signaling cascades is essential for development of new anti-cancer drugs. In this review, some STKS which implicated as cancer-driver are mentioned in term of their features as well as their roles in carcinogenesis. Additionally, drugs targeting these STKs are also reviewed.

**Keywords:** serine-threonine kinases, cancer, targeted drug, signaling pathway

ศรีนครินทร์เวชสาร 2563; 35(4): 488-495. ● Srinagarind Med J 2020; 35(4): 488-495.

## บทนำ

กระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟต (phosphorylation) เป็นกลไกควบคุมการทำงานของเซลล์ที่สำคัญ เนื่องจากเอนไซม์และตัวรับ (receptor) ต่างๆ มักจะถูกกระตุ้น/หยุดการทำงาน (activated/deactivated) ด้วยกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตและการเอาหมู่ฟอสเฟตออก (dephosphorylation) ด้วยเอนไซม์ไคเนส (kinase) และ เอนไซม์ฟอสฟาเตส (phosphatase) ตามลำดับ มีรายงานว่าประมาณ 1/3 ของโปรตีนทั้งหมดในร่างกายมนุษย์ถูกควบคุมการทำงานโดยกระบวนการนี้ เอนไซม์ไคเนสเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนต่างๆ โดยมี adenosine triphosphate (ATP) เป็นโมเลกุลที่ให้ฟอสเฟต สามารถแบ่งชนิดของโปรตีนไคเนสได้เป็น tyrosine kinases และ serine-threonine kinases (STKs) ซึ่งเป็นการแบ่งตามชนิดของกรดอะมิโนที่เอนไซม์ไปเติมหมู่ฟอสเฟตให้ กรดอะมิโนอื่นๆ เช่น ฮิสทิดีน และ ไลซีน สามารถถูกเติมหมู่ฟอสเฟตได้เช่นกัน แต่บทบาทของการเติมหมู่ฟอสเฟตที่กรดอะมิโนเหล่านี้ยังไม่แน่ชัดนัก Tyrosine kinases โดยเฉพาะพวก receptor tyrosine kinases (RTKs) มีบทบาทต่อวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์ในแง่ของการเป็นตัวรับสัญญาณการกระตุ้นจากสิ่งกระตุ้นต่างๆ และทำหน้าที่ถ่ายทอดสัญญาณต่อไปยังโปรตีนอื่นๆ ส่วน STKs มีบทบาทสำคัญในแง่ของการเป็นตัวควบคุมการถ่ายทอดสัญญาณภายในเซลล์ ซึ่งทำหน้าที่รับสัญญาณจาก RTKs และ

*Corresponding author : Laddawan Senggunprai, Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen Province, Thailand. E-mail: laddas@kku.ac.th

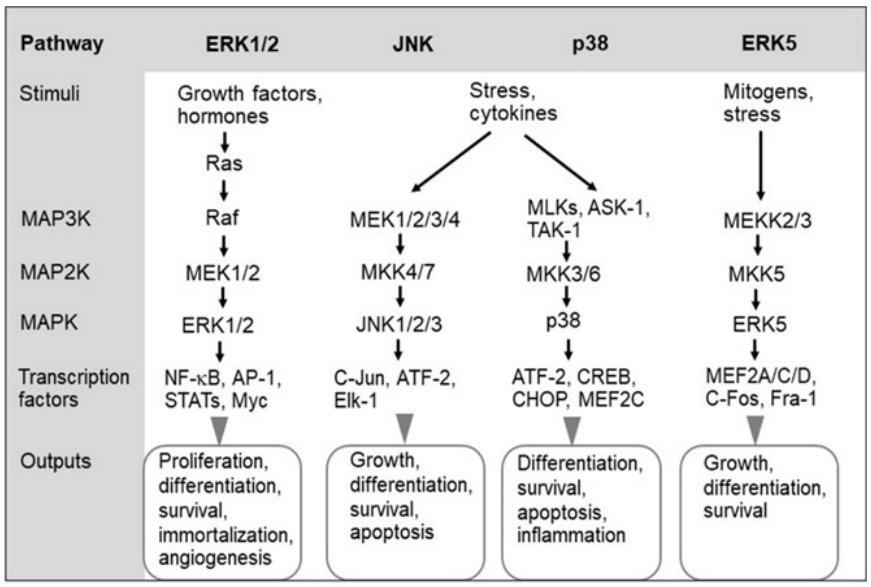
ส่งสัญญาณต่อไปยังนิวเคลียส นอกจากจะพบความผิดปกติของ RTKs ในโรคมะเร็งแล้ว มักพบความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับ STKs ในโรคมะเร็งหลายชนิดเช่นกัน ทำให้ STKs เป็นหนึ่งในเป้าหมายที่สำคัญในการออกฤทธิ์ของยารักษามะเร็ง STKs ที่มีรายงานว่ามีบทบาทเป็น cancer-driver เนื่องจากเป็น STKs ที่มีความสำคัญต่อวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์ซึ่งควบคุมการเจริญเติบโต การแบ่งเซลล์ การพัฒนาของเซลล์ การรอดชีวิต การเคลื่อนที่ และการตายแบบอะพอพโตซิส ได้แก่ MAPKs (mitogen-activated protein kinases), AKT (หรือ protein kinase B) และ mTOR (mammalian target of rapamycin) ในบทความฉบับนี้กล่าวถึง การทำงานและบทบาทของโปรตีน STKs รวมถึงความผิดปกติของ STKs ที่พบในมะเร็ง และยาที่ถูกพัฒนาขึ้นโดยมีเป้าหมายการออกฤทธิ์ที่ STKs

**1. Mitogen-activated protein kinases (MAPKs)**

MAPKs เป็นโปรตีนในกลุ่ม STKs ซึ่งทำงานในรูปแบบของวิถีส่งสัญญาณทางชีวเคมีภายในเซลล์ หรือที่เรียกว่าวิถีส่งสัญญาณ MAPKs มีหน้าที่ควบคุมกระบวนการต่างๆ ของเซลล์ ได้แก่ การแบ่งเซลล์ การเจริญเติบโต การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การเคลื่อนที่ การรอดชีวิต และการตายแบบอะพอพโตซิส[1] ในสัตว์เลี้ยงลูกด้วยนม วิถีส่งสัญญาณที่จัดอยู่ในกลุ่ม MAPKs มี 4 วิถี ได้แก่ (1) extracellular signal-regulated kinase (ERK1/2) หรือที่เรียกว่าวิถี Ras/Raf/MAPK หรือ Ras/Raf/MEK/ERK (2) p38 (3) c-Jun NH2 – terminal kinase (JNK) และ (4) ERK5 แต่ละวิถีส่งสัญญาณ MAPKs จะประกอบด้วยโปรตีนอย่างน้อย 3 ชนิดซึ่งมีการกระตุ้นการทำงานกันเป็นลำดับขั้น ได้แก่ MAPK kinase kinase (MAP3K), MAPK kinase (MAP2K) และ MAPK วิถี MAPKs สามารถถูกกระตุ้นจากตัวกระตุ้นหลายชนิดได้แก่ growth factor, ฮอร์โมน, ภาวะเครียดออกซิเดชัน, สารไซโตไคน์ หรือสารสื่อต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการอักเสบ[2] โดยเมื่อตัวกระตุ้นเหล่านี้มาจับที่โปรตีนตัวรับ จะเกิดการถ่ายทอดสัญญาณส่งต่อมายังโปรตีนในกลุ่ม MAP3K ซึ่งจะทำการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนในกลุ่ม MAP2K จากนั้น MAP2K ที่ถูกกระตุ้นให้อยู่ในสภาพพร้อมทำงานจากการเติมหมู่ฟอสเฟต ก็จะทำการกระตุ้นการทำงานของโปรตีน MAPK โดยการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนเหล่านี้ ตามลำดับ จากนั้น MAPK ที่อยู่ในสภาพพร้อมทำงานจะทำการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนเป้าหมาย ซึ่งมักจะเป็นโปรตีนพวก transcription factors ซึ่งจะไปมีผลควบคุมการแสดงออกของยีนต่างๆ ตามมา (รูปที่ 1) วิถี MAPKs จะถูกกระตุ้นให้มีการตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นนั้นตามแต่ละชนิดของสิ่งกระตุ้น โดยทั่วไปถ้าตัวกระตุ้นนั้นเป็น growth factor มักจะเกิดการกระตุ้นที่วิถี ERK ส่งผลให้ยีนที่เกี่ยวข้องกับการแบ่งตัว การเพิ่มจำนวน การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การเคลื่อนที่ของเซลล์ และการสร้างหลอดเลือดใหม่ มีการแสดงออกเพิ่มขึ้น แต่ถ้าสิ่งที่มากระตุ้นเป็นยาบางชนิด สารจากภาวะเครียดออกซิเดชัน และสารสื่ออักเสบต่างๆ สารเหล่านี้มักจะกระตุ้นที่วิถี p38 หรือ JNK มีผลกระตุ้นการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวน การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง การตายแบบอะพอพโตซิส และการตอบสนองต่อกระบวนการอักเสบ[3] (รูปที่ 1)

วิถี ERK1/2 มีโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบหลักในวิถีได้แก่ Ras, Raf, MEK1/2 และ ERK1/2 โดยโปรตีน Ras เป็นโปรตีนในกลุ่ม GTPase ซึ่งในสภาพที่ไม่พร้อมทำงาน Ras จะจับอยู่กับ GDP แต่ในสภาพที่พร้อมทำงานจะจับอยู่กับ GTP (Ras-GTP) Ras มีหลายชนิดย่อยได้แก่ K-Ras, H-Ras และ N-Ras[4] เช่นเดียวกับ Raf ที่พบว่ามีหลายชนิดย่อยได้แก่ A-Raf, B-Raf และ C-Raf[5] วิถี ERK1/2 นี้ถูกกระตุ้นการทำงานโดย growth factor และฮอร์โมนต่างๆ สัญญาณการกระตุ้นเริ่มต้นจากการที่สิ่งกระตุ้นจับกับตัวรับ RTK ส่งผลให้เกิดการเพิ่มจำนวนของ Ras-GTP จากนั้น Ras-GTP จะทำการดึงโปรตีน Raf ที่อยู่ในไซโตพลาสซึมให้ไปเกาะที่เซลล์เมมเบรน[6] ซึ่งต่อมา Raf จะถูกกระตุ้นให้อยู่ในสภาพพร้อมทำงานโดยมีการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับตัวมันเอง (autophosphorylation) หรืออาจจะถูกเติมหมู่ฟอสเฟตโดยเอนไซม์ไคเนสชนิดอื่น เมื่อ Raf พร้อมทำงานแล้ว จะเกิดการกระตุ้นการทำงานของโปรตีน MEK และ ERK ต่อไปเป็นลำดับขั้น[1] ERK1/2 ในสภาพพร้อมทำงานจะทำการเติมหมู่ฟอสเฟตต่อให้กับโปรตีนเป้าหมาย ซึ่งอาจจะเป็นโปรตีนโครงสร้างของเซลล์หรือ transcription factors ต่างๆ[3] การกระตุ้นวิถี ERK1/2 ส่งผลเพิ่มการแบ่งตัว การเปลี่ยนแปลงรูปร่าง และการเคลื่อนที่ของเซลล์ ส่วนวิถี JNK ถูกกระตุ้นโดยสภาวะเครียดจากสิ่งแวดล้อม เช่น ภาวะเครียดออสโมติก, ภาวะเครียดออกซิเดชัน, แสงยูวี และสารไซโตไคน์ เช่น tumor necrosis factor-α และ interleukin-1β การกระตุ้นวิถีนี้ทำให้โปรตีน MEKK1/2/3/4, MKK4/7 และ JNK1/2/3 ถูกกระตุ้นมาเป็นลำดับขั้นโดยการเติมหมู่ฟอสเฟต จากนั้น JNK1/2/3 ในสภาพพร้อมทำงานจะทำการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ transcription factors ได้แก่ c-Jun, ATF-2 และ Elk-1 ซึ่งจะไปมีผลควบคุมการแสดงออกของยีนต่างๆ ตามมา[7] วิถี JNK มีบทบาทในเรื่องการเจริญเติบโต การแบ่งเซลล์ การตายแบบอะพอพโตซิส และการรอดชีวิตของเซลล์ในสภาวะที่เซลล์ต้องตอบสนองต่อภาวะเครียดต่างๆ[7] สำหรับวิถี p38 นั้น ถูกกระตุ้นด้วยภาวะเครียดและสารไซโตไคน์เช่นเดียวกับวิถี JNK โดยโปรตีน MAPKs ที่ถูกกระตุ้นการทำงานมาเป็นลำดับขั้นของวิถี p38 แสดงในรูปที่ 1 ส่วนวิถี ERK5 นั้น เป็นวิถีที่ยังมีการศึกษากันน้อย โดยพบว่า วิถีนี้ถูกกระตุ้นได้โดยสารไมโตเจน (mitogens) หลายชนิดและสภาวะเครียด (stress) ของเซลล์[8]

การศึกษาความสัมพันธ์ระหว่างวิถี MAPKs กับโรคมะเร็งชนิดต่างๆ นั้น พบว่าวิถี ERK1/2 เป็นวิถีที่มีการศึกษามากที่สุด มีรายงานการศึกษาจำนวนมากที่แสดงให้เห็นว่าการทำงานที่มากเกินไปของวิถีส่งสัญญาณ ERK1/2 ชักนำให้เกิดการลุกลามแพร่กระจายของโรคมะเร็ง[1] โดยการทำงานของวิถี ERK ที่เพิ่มมากขึ้นนี้อาจเป็นผลมาจากตัวรับ RTK เช่น EGFR ถูกกระตุ้นมากเกินไป ซึ่งตรวจพบในผู้ป่วยโรคมะเร็งมากกว่าร้อยละ 50 หรืออาจเกิดจากมีการกลายพันธุ์ของโปรตีนที่เป็นองค์ประกอบในวิถี MAPKs โดยเฉพาะอย่างยิ่งโปรตีน Ras และ B-Raf มีรายงานว่า พบการกลายพันธุ์ของ Ras ใน ร้อยละ 90 ของมะเร็งตับอ่อน ร้อยละ 50 ในมะเร็งลำไส้ใหญ่ ร้อยละ 30 ในมะเร็งปอด และร้อยละ 30 ในมะเร็งเม็ดเลือดขาว โดยพบการกลายพันธุ์ของ K-Ras บ่อยที่สุด[2] ส่วนการกลายพันธุ์ของ B-Raf นั้นพบได้ประมาณ ร้อยละ 7 ของมะเร็งทั้งหมด ซึ่งพบในมะเร็ง




**รูปที่ 1** วิถีส่งสัญญาณ MAPKs[3]

หลายชนิด เช่น มะเร็งผิวหนัง มะเร็งต่อมไทรอยด์ มะเร็งลำไส้ใหญ่ มะเร็งเม็ดเลือดขาว มะเร็งปอด และมะเร็งสมอง มีรายงานว่ามะเร็งที่มีการกลายพันธุ์ของ B-Raf สูงมากคือมะเร็งผิวหนัง melanoma ซึ่งพบการกลายพันธุ์สูงถึงร้อยละ 60[9] ตำแหน่งการกลายพันธุ์ของ B-Raf ที่พบบ่อยที่สุดในโรคมะเร็ง คือ มีการแทนที่กรดอะมิโนวาลีนที่ตำแหน่ง 600 ด้วยกลูตาเมท (B-RafV600E)[9] ส่งผลให้เกิดการทำงานอยู่ตลอดเวลาของโปรตีน B-Raf จึงเกิดการกระตุ้นวิถี ERK มากเกินไป อย่างไรก็ตาม มีการศึกษาพบว่า การเกิดการกลายพันธุ์ของ B-Raf ชนิดที่การกลายพันธุ์นั้นไม่ส่งผลต่อประสิทธิภาพในการทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไคเนส ก็สามารถเพิ่มการทำงานของวิถี ERK ได้เช่นเดียวกัน เช่น การกลายพันธุ์ที่มีการแทนที่กรดอะมิโนทรีโอนีนที่ตำแหน่ง 753 ด้วยอะลานีน (B-RafT753A) B-Raf ที่กลายพันธุ์ไปนี้สามารถจับเข้าคู่กับ C-Raf ได้ดียิ่งขึ้น ทำให้มันสามารถกระตุ้นการทำงานของ ERK ได้มากขึ้น[10] สำหรับการกลายพันธุ์ของ MEK หรือ ERK ในมะเร็งนั้น มีรายงานว่าพบได้น้อย โดยพบประมาณร้อยละ 3-8 ในมะเร็ง melanoma และร้อยละ 3 ในมะเร็งลำไส้ใหญ่[2]

จากที่กล่าวมาข้างต้นแสดงให้เห็นว่าวิถี MAPKs มีความสำคัญต่อการเกิดและการพัฒนาไปของโรคมะเร็ง วิถีนี้จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการรักษาโรคมะเร็ง สามารถแบ่งกลุ่มยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งโปรตีนต่างๆ ในวิถี MAPKs ได้ดังนี้[11-13]

**(1) Selective B-RafV600E inhibitors** ได้แก่ vemurafenib, dabrafenib และ encorafenib ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์เป็น ATP-competitive kinase inhibitor โดยยาจะแย่งกับ ATP ในการเข้าจับที่ตำแหน่ง ATP-binding site บน B-Raf ทำให้ไม่สามารถทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไคเนสได้ ยา vemurafenib ได้รับการยอมรับในปี ค.ศ. 2011 สำหรับรักษามะเร็งผิวหนัง melanoma ที่ตรวจพบว่ามี B-RafV600E มีรายงานผลการรักษาว่า ยาสามารถเพิ่มอัตราการรอดชีวิตของผู้ป่วยได้ โดยผู้ป่วยมีระยะเวลาการรอดชีวิตมัธยฐาน (median overall survival) อยู่ที่ 11.47 เดือน[14] ส่วนยา Dabrafenib ได้รับการยอมรับให้ใช้รักษามะเร็งผิวหนัง melanoma ในปี ค.ศ. 2013 และในปี ค.ศ. 2018 ได้รับการยอมรับให้ใช้รักษามะเร็งไทรอยด์ที่มี B-RafV600E โดยให้ใช้ร่วมกับยา trametinib มีรายงานผลการรักษาผู้ป่วย melanoma ที่ใช้ยา dabrafenib ร่วมกับ trametinib พบว่า ผู้ป่วยร้อยละ 72.3 ตอบสนองต่อยา โดยร้อยละ 17 ของผู้ป่วยมีการตอบสนองแบบสมบูรณ์ (complete response) และร้อยละ 53.3 มีการตอบสนองแบบบางส่วน (partial response) มีระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐานอยู่ที่ 23 เดือน[15] นอกจากนี้ยังมีการนำเอายา dabrafenib ไปใช้รักษามะเร็งปอดชนิด non-small cell lung cancer ที่ตรวจพบว่ามี B-RafV600E ด้วย สำหรับยา encorafenib ได้รับการยอมรับให้ใช้เป็นยารักษามะเร็งผิวหนัง melanoma ในปี ค.ศ. 2018 โดยให้ใช้ร่วมกับยา binimetinib ซึ่งมีรายงานผลการรักษาว่า ผู้ป่วยมีระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐาน 33.6 เดือน[16]

**(2) Selective MEK inhibitors** ยายับยั้ง MEK แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อยได้แก่ ATP-competitive และ ATP-non-competitive kinase inhibitors ซึ่งยาส่วนมากออกฤทธิ์เป็น ATP-non-competitive inhibitor เนื่องจากมีความเฉพาะเจาะจงในการออกฤทธิ์สูง ยาออกฤทธิ์โดยจับกับ MEK ที่ตำแหน่งซึ่งอยู่ข้างเคียง ATP-binding site มีผลยับยั้งการทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไคเนส สามารถแบ่งยาในกลุ่ม ATP-non-competitive MEK inhibitor ได้เป็นอีก 2 กลุ่มย่อย คือ กลุ่มที่ออกฤทธิ์ยับยั้งเฉพาะ MEK1 ได้แก่ cobimetinib และกลุ่มที่ยับยั้งทั้ง MEK1 และ MEK2 ได้แก่ trametinib และ binimetinib ยา cobimetinib ใช้สำหรับรักษามะเร็งผิวหนัง melanoma ที่ตรวจพบว่ามี B-RafV600E โดยให้ใช้ร่วมกับยา vemurafenib รายงานผลการรักษาพบว่า ผู้ป่วยมีระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐาน 22.3 เดือน และมีระยะการรอดชีวิตโดยโรคสงบ (progression free survival) 12.3 เดือน[17] สำหรับยา trametinib ใช้รักษามะเร็งไทรอยด์ระยะแพร่กระจายที่ตรวจพบว่ามี B-RafV600E โดยให้ใช้ร่วมกับ dabrafenib ซึ่งมีรายงานผลการรักษาพบว่า ผู้ป่วยมีอัตราการตอบสนองต่อยาโดยรวมอยู่ที่ร้อยละ 69[18] ส่วนยา binimetinib ใช้ร่วมกับ encorafenib สำหรับรักษามะเร็งผิวหนัง melanoma ระยะแพร่กระจายที่ตรวจพบว่ามี B-RafV600E และ B-RafV600K (กรดอะมิโนวาลีนถูกแทนที่ด้วยไลซีน) ยาอื่นๆ ในกลุ่มนี้ที่กำลัง

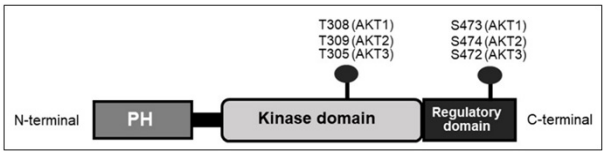
อยู่ในขั้นตอนการศึกษาการคลินิก เช่น selumetinib, PD-0325901, TAK733 เป็นต้น

**(3) ERK inhibitors** เป็นยาที่กำลังได้รับความสนใจ เนื่องจากมีผลการศึกษาสนับสนุนว่า เซลล์มะเร็งมีการปรับตัวให้เกิดการดื้อยาเมื่อถูกยับยั้งที่ ERK น้อยกว่าการยับยั้งที่ตัวควบคุมชั้นบน (upstream regulator molecules) ซึ่งควบคุม ERK เช่น Raf หรือ MEK[12] ยายับยั้ง ERK แบ่งออกเป็น 2 กลุ่มย่อยได้แก่ ATP-competitive inhibitors ยาออกฤทธิ์โดยแย่งแย่งกับ ATP ในการจับที่ตำแหน่ง ATP-binding site และ non-ATP-competitive inhibitors ซึ่งยาออกฤทธิ์โดยจับกับโมเลกุล ERK และยับยั้งการปฏิสัมพันธ์กับโปรตีนอื่น (protein-protein interaction) ตัวอย่างยายับยั้ง ERK ได้แก่ ulixertinib ซึ่งเป็นยาที่กำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิกสำหรับรักษามะเร็งหลายชนิด

**2. AKT (Protein kinase B)**

AKT หรือโปรตีนไคเนส B เป็นโปรตีนชนิดหนึ่งในกลุ่ม STKs โดยเป็นตัวกลางสำคัญในวิถีส่งสัญญาณของเซลล์ที่ควบคุมการเจริญเติบโต การรอดชีวิต การแบ่งเซลล์ กระบวนการเมแทบอลิซึมของกลูโคส การสร้างโปรตีน และความเสถียรของจีโนม นอกเหนือจากบทบาทหน้าที่ในกระบวนการทำงานปกติของร่างกายแล้ว AKT ยังมีบทบาทเกี่ยวข้องกับการเกิดและการพัฒนาของมะเร็งด้วย ในมนุษย์ AKT มี 3 ชนิดย่อยได้แก่ AKT1, AKT2 และ AKT3[19] ซึ่งมีโครงสร้างคล้ายคลึงกัน โดย AKT1 มีหน้าที่สำคัญเกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโตและการแบ่งเซลล์ AKT2 เกี่ยวข้องกับพลังงานและการเมแทบอลิซึมของเซลล์ ส่วน AKT3 เป็นชนิดที่ได้รับการศึกษาน้อย เชื่อว่าเกี่ยวข้องกับการพัฒนาของสมองและการเจริญเติบโตของเซลล์มะเร็งสมอง[19] โครงสร้างของ AKT ประกอบด้วย (1) PH domain ซึ่งอยู่ทางด้านปลาย N ทำหน้าที่ในการจับของ AKT กับฟอสโฟลิปิดที่เซลล์เมมเบรน (2) ส่วน catalytic domain ทำหน้าที่เป็น kinase domain มีตำแหน่งของกรดอะมิโนทรีโอนีน ซึ่งเมื่อถูกเติมหมู่ฟอสเฟตจะทำให้กลายเป็น AKT ที่อยู่ในสภาพพร้อมทำงาน (3) ส่วน regulatory domain ซึ่งอยู่ทางด้านปลาย C ในส่วนนี้มีตำแหน่งของกรดอะมิโนซีรีน ซึ่งจำเป็นสำหรับกระบวนการเติมหมู่ฟอสเฟตและการกระตุ้นการทำงานของ AKT[20] (รูปที่ 2)

การกระตุ้นการทำงานของ AKT เริ่มจากการที่ตัวกระตุ้น ซึ่งได้แก่ growth factor, สารไซโตไคน์ และฮอร์โมน จับกับตัวรับที่เยื่อหุ้มเซลล์ ซึ่งส่วนมากคือตัวรับชนิด RTK ส่งผลให้เกิดการกระตุ้น kinase domain ของ RTK ซึ่งจะทำการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)[21] อย่างไรก็ตาม มีรายงานการศึกษาที่พบว่า PI3K สามารถถูกกระตุ้นให้ทำงานได้โดยไม่ผ่านทางการกระตุ้นตัวรับที่เยื่อหุ้มเซลล์ด้วย เช่น ในเซลล์ที่มีโปรตีน Ras ทำงานอยู่ตลอดเวลา เป็นต้น[22] โปรตีน PI3K เป็นโมเลกุลที่จัดอยู่ในกลุ่มลิปิดไคเนส จำแนกตามโครงสร้างได้เป็น 4 ชนิดได้แก่ PI3K class IA, IB, II และ III แต่ชนิดที่พบว่ามีความสำคัญในการควบคุมการเจริญเติบโต เมแทบอลิซึม และการรอดชีวิตของเซลล์คือ class IA

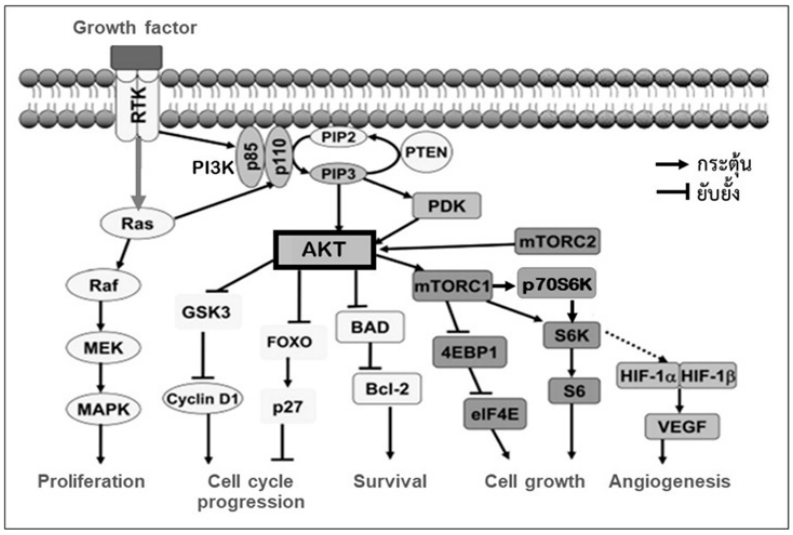



**รูปที่ 2** โครงสร้างของ AKT[20]

และ IB ซึ่งพบได้ในเนื้อเยื่อทั่วไป ประกอบด้วยยูนิตย่อย catalytic (p110) และ adaptor (p85)[23] โดย PI3K ที่พร้อมทำงานจะทำหน้าที่เติมหมู่ฟอสเฟตให้แก่ phosphatidylinositol bisphosphate (PIP2) ให้กลายเป็น phosphatidylinositol 3,4,5–triphosphate (PIP3) จากนั้น AKT ซึ่งอยู่ในไซโตพลาสซึมจะเคลื่อนที่ไปจับกับฟอสโฟลิปิด PIP3 ที่เซลล์เมมเบรน และเกิดการเปลี่ยนแปลงรูปร่างของ AKT ซึ่งจะเป็นการชักนำให้เอนไซม์ phosphoinositide-dependent-kinase-1 (PDK-1) มาเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ AKT ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนทรีโอนีน และเอนไซม์ mammalian target of rapamycin kinase ที่อยู่ในรูปของ mTORC2 complex จะมาเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ AKT ที่ตำแหน่งกรดอะมิโนซีรีน เมื่อถูกเติมหมู่ฟอสเฟตแล้ว AKT จะอยู่ในสภาพที่พร้อมทำงาน โดยมันสามารถไปเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนเป้าหมายต่อไป[24] การกระตุ้นการทำงานของ AKT (รูปที่ 3)

การศึกษาเชิงลึกด้านโมเลกุลพบว่าการทำงานของ AKT มีผลปกป้องการตายของเซลล์ โดยมีผลไปยับยั้งการทำงานของโปรตีน BAD และ procaspase–9 ซึ่งเป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่เหนี่ยวนำการตายแบบอะพอพโตซิส[25] และมีผลยับยั้งการทำงานของ transcription factor FOXO ส่งผลให้ลดการแสดงออกของลิแกนด์ต่างๆ ที่สำคัญในกระบวนการเหนี่ยวนำการตายของเซลล์ เช่น Fas ligand และ TNF-related apoptosis-inducing ligand[26] เป็นต้น AKT ยังสามารถกระตุ้นการทำงานของ transcription factor CREB และ IkB kinase ส่งผลให้การทำงานของ NF-κBเพิ่มมากขึ้น ทำให้เพิ่มการแสดงออกของยีนที่ยับยั้งกระบวนการอะพอพโตซิส[27] มีรายงานการศึกษาพบว่า AKT ชักนำให้เกิดการสลายของ p53 นำไปสู่การแบ่งตัวเพิ่มจำนวนและดื้อต่อการตายแบบอะพอพโตซิส[28] นอกจากนี้ AKT ยังทำหน้าที่ควบคุมโมเลกุลต่างๆ ที่เกี่ยวข้องกับการเพิ่มจำนวนและการเจริญเติบโต โดยไปมีผลเพิ่มการแสดงออกของ cyclin D ซึ่งเป็นโปรตีนสำคัญในกระบวนการแบ่งตัวของเซลล์ด้วย[28] การกระตุ้นที่วิถีส่งสัญญาณ PI3K/AKT นี้จะสิ้นสุดลงเมื่อ phosphatase and tensin homologue (PTEN) ดึงหมู่ฟอสเฟตออกจาก PIP3 ให้กลับอยู่ในรูปของ PIP2 ดังนั้น PTEN จึงทำหน้าที่เป็นตัวควบคุมเชิงลบ (negative regulator) ในวิถี PI3K/AKT[21]

การศึกษาในโรคมะเร็งหลายชนิดพบว่า มีความผิดปกติของวิถี PI3K/AKT เกิดขึ้น โดยสามารถเกิดขึ้นได้ในหลายขั้นตอนของการส่งสัญญาณทั้งในส่วนของ PI3K/AKT เอง และตัวควบคุมชั้นบนของวิถีนี้ โดยในส่วนของ PI3K พบว่ามีการแสดงออกที่มากเกินไปซึ่งมีสาเหตุหลักมาจากการกลายพันธุ์และเพิ่มจำนวนของยีน PI3KCA (ซึ่งมีหน้าที่สร้างยูนิตย่อย p110) ไปอยู่บนโครโมโซม 3q26 ซึ่งเป็นตำแหน่งที่มีรายงานว่าพบความถี่ในการเพิ่มจำนวนของยีนดังกล่าวและสัมพันธ์กับการเกิดโรคมะเร็งหลายชนิด เช่น มะเร็งรังไข่ และ มะเร็งปากมดลูก




**รูปที่ 3** วิถีสัญญาณการกระตุ้น AKT และ mTOR[24]

เป็นต้น[29] ส่วนการเปลี่ยนแปลงของ AKT ในเซลล์มะเร็งพบว่ามีการเพิ่มจำนวนและแสดงออกมากเกินไป นำไปสู่การเพิ่มสัญญาณกระตุ้นการแบ่งตัวและเพิ่มจำนวนของเซลล์ โดยมีรายงานการพบการเปลี่ยนแปลงของ AKT ในเซลล์หลายชนิด เช่น มะเร็งตับ[30] มะเร็งรังไข่[31] และมะเร็งตับอ่อน[32] เป็นต้น ส่วนในด้านการศึกษาความผิดปกติของตัวควบคุมชั้นบนของวิถี PI3K/AKT พบว่า เกิดจากโปรตีน Ras ทำงานอยู่ตลอดเวลา หรือเกิดจากการถูกกระตุ้นหรือการทำงานที่มากเกินไปของ RTK ชนิดต่างๆ โดยเฉพาะอย่างยิ่ง EGFR ส่งผลให้มีการกระตุ้นการทำงานของ PI3K/AKT ตามมา[22]

เนื่องจากโปรตีน AKT มีความสำคัญต่อเซลล์มะเร็งทั้งในด้านการปรับตัวเพื่อการมีชีวิตรอด ดื้อต่อการตายแบบอะพอพโตซิส การเพิ่มจำนวน การเจริญเติบโต และการดื้อต่อยาเคมีบำบัด ดังนั้น AKT จึงเป็นเป้าหมายหนึ่งในการออกฤทธิ์ของยาต้านมะเร็ง ยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้ง AKT แบ่งตามกลไกการออกฤทธิ์ได้เป็น 2 กลุ่มคือ (1) ATP-competitive AKT inhibitors ยากลุ่มนี้ออกฤทธิ์ยับยั้ง AKT โดยยาจะแย่งกับ ATP ในการเข้าจับกับ ATP-binding pocket ของ AKT ทำให้ AKT ไม่สามารถทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไคเนสได้ (2) กลุ่ม allosteric inhibitors ยาในกลุ่มนี้ออกฤทธิ์โดยไปจับกับ PH domain ของ AKT ทำให้มีผลป้องกันการเติมหมู่ฟอสเฟตเพื่อกระตุ้นการทำงานของ AKT ส่งผลให้ AKT อยู่ในสภาพที่ไม่พร้อมทำงาน[33] ในปัจจุบันยาที่ยับยั้ง AKT แบบเฉพาะเจาะจง กำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก ตัวอย่างยาแสดงในตารางที่ 1

**ตารางที่ 1** ยาที่มีฤทธิ์ยับยั้ง AKT[20, 33]

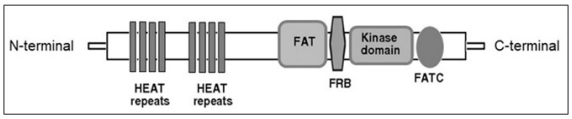
| ยา | เป้าหมาย | ขั้นตอนการศึกษาทางคลินิก | ชนิดของมะเร็งที่ศึกษา |
|---|---|---|---|
| **1. ATP-competitive inhibitors** | | | |
| Ipatasertib (GDC-0068) | AKT1, 2 และ 3 | ระยะที่ 1, 2 และ 3 | มะเร็งเต้านม, มะเร็งกระเพาะอาหาร, มะเร็งชนิดเป็นก้อนอื่นๆ |
| Capivasertib (AZD5363) | AKT1, 2 และ 3 | ระยะที่ 1 และ 2 | มะเร็งเต้านมระยะแพร่กระจาย |
| Afuresertib (GSK2110183) | AKT1, 2 และ 3 | ระยะที่ 1 และ 2 | มะเร็งระบบเลือด |
| Uprosertib (GSK2141795) | AKT1, 2 และ 3 | ระยะที่ 1 และ 2 | มะเร็งผิวหนัง melanoma, มะเร็งปากมดลูก และมะเร็งชนิดเป็นก้อนอื่นๆ |
| LY2780301 | AKT1, 2, 3 และ p70S6K | ระยะที่ 1 | มะเร็งชนิดเป็นก้อน, Non-Hodgkin's lymphoma, มะเร็งเต้านม |
| MSC2363318A | AKT1 และ p70S6K | ระยะที่ 1 | มะเร็งชนิดเป็นก้อน |
| **2. Allosteric inhibitors** | | | |
| MK-2206 | AKT1 และ 2 | ระยะที่ 2 | มะเร็งเยื่อบุมดลูก |
| Perifosine | AKT1, 2 และ 3 | ระยะที่ 2 | มะเร็งต่อมลูกหมาก |
| BAY1125976 | AKT1 และ 2 | ระยะที่ 1 | มะเร็งชนิดเป็นก้อนต่างๆ เช่น มะเร็งเต้านม มะเร็งต่อมลูกหมาก |
| Triciribine | AKT1, 2 และ 3 | ระยะที่ 1 | มะเร็งเม็ดเลือดขาว, มะเร็งรังไข่, มะเร็งเต้านม |
| TAS-117 | AKT1, 2 และ 3 | ระยะที่ 2 | มะเร็งชนิดเป็นก้อน |

**3. Mammalian target of rapamycin (mTOR)**

mTOR เป็นโปรตีน STK ชนิดหนึ่ง ซึ่งเป็นตัวควบคุมที่สำคัญของวิถีส่งสัญญาณภายในเซลล์ โครงสร้างของ mTOR แสดงในรูปที่ 4 การทำงานของ mTOR จะทำงานในลักษณะของการฟอร์มเป็นคอมเพล็กซ์กับโปรตีนชนิดอื่น ซึ่งมี 2 ชนิด ได้แก่ mTORC1 (mTOR complex 1) และ mTORC2 (mTOR complex 2)[34] วิถีส่งสัญญาณที่เป็นตัวกระตุ้นที่สำคัญของ mTORC1 คือวิถี PI3K/AKT (รูปที่ 3) โดย active AKT จะกระตุ้นให้เกิดการฟอร์ม mTORC1 จากนั้น mTORC1 จะไปเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับโปรตีนเป้าหมายได้แก่ p70S6K และ 4EBP1 ซึ่งจะมีการส่งสัญญาณต่อเพื่อไปกระตุ้นการทำงานของ S6 kinase ส่งผลให้เกิดการสังเคราะห์โปรตีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการต่างๆ ของเซลล์ เช่น การเจริญเติบโต การรอดชีวิต การเคลื่อนที่ และกระบวนการเมแทบอลิซึม เป็นต้น[35] นอกจากนี้ยังมีรายงานว่า mTORC1 ควบคุมการทำงานของ transcription factor หลายชนิดเช่น ATF4, SREBP, HIF1-α และ TFEB ทำให้มีผลเปลี่ยนแปลงการแสดงออกของยีนที่เกี่ยวข้องกับกระบวนการเมแทบอลิซึม การสังเคราะห์ไขมัน และการสลายไกลโคเจน[36] สำหรับ mTORC2 นั้น มีหน้าที่ในการเติมหมู่ฟอสเฟตให้กับ AKT (รูปที่ 3) บทบาทของ mTORC2 เกี่ยวข้องกับการเจริญเติบโต การรอดชีวิต การเคลื่อนที่ของเซลล์ และการตายแบบอะพอพโตซิส[37] มีรายงานว่า พบการทำงานของ mTOR ที่ผิดปกติในโรคหลายชนิด เช่น เบาหวาน โรคอ้วน และมะเร็ง[38] โดยสาเหตุที่ส่งผลให้ mTOR ผิดปกติได้แก่ การทำงานของ PI3K/AKT ที่มากเกินไป ความผิดปกติของโปรตีนที่เป็นตัวรับสัญญาณการกระตุ้นจาก mTOR หรืออาจเกิดจากความผิดปกติที่ตัว mTOR เอง[39] มีรายงานว่า พบการ กลายพันธุ์ของยีน mTOR ในมะเร็งหลายชนิด โดยมะเร็งที่พบการกลายพันธุ์สูงได้แก่ มะเร็งท่อนำไข่ และมะเร็งองคชาต[39]

**ปัจจุบันยารักษามะเร็งที่ถูกพัฒนาขึ้นโดยมีเป้าหมายยับยั้งที่ mTOR มี 4 กลุ่ม[39,41]** ได้แก่

**(1) Rapamycin และ rapamycin analogues:** Rapamycin เป็นยากดภูมิคุ้มกัน มีการนำมาทดสอบทางคลินิกสำหรับรักษามะเร็งหลายชนิดที่มีการทำงานของ mTOR มากเกินไป กลไกการออกฤทธิ์ของยาคือ ยาจะไปจับกับโปรตีน FKBP12 และฟอร์มตัวเป็นคอมเพล็กซ์ จากนั้นคอมเพล็กซ์นี้จะจับที่บริเวณ FRB ของ mTOR ส่งผลให้ mTOR ถูกยับยั้งการทำงาน โดยพบว่ายามีผลยับยั้งดีต่อ mTORC1 ส่วน rapamycin analogues ได้แก่ temsirolimus และ everolimus ซึ่งยาทั้งสองชนิดนี้มีกลไกการออกฤทธิ์คล้ายกับ rapamycin Temsirolimus ได้รับการรับรองให้ใช้เป็นยารักษามะเร็งไตระยะแพร่กระจาย โดยมีรายงานผลการรักษาพบว่า ผู้ป่วยมีค่าระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐาน 7.6 เดือน และมีระยะการรอดชีวิตโดยโรคสงบ 3.2 เดือน[42] ส่วน everolimus ได้รับการรับรองให้ใช้รักษามะเร็งของระบบ neuroendocrine และมะเร็งไต โดยผลการรักษาในผู้ป่วยมะเร็งไตระยะแพร่กระจายพบว่าผู้ป่วยที่ใช้ยา everolimus มีค่าระยะเวลารอดชีวิตมัธยฐานและระยะการรอดชีวิตโดยโรคสงบนานขึ้นเมื่อเทียบกับการใช้ยาหลอก[43]




**รูปที่ 4** โครงสร้างของ mTOR[40]

**(2) mTOR kinase inhibitors**: ยาในกลุ่มนี้สามารถยับยั้งได้ทั้ง mTORC1 และ mTORC2 กลไกการออกฤทธิ์คือ ยาแย่งกับ ATP ในการเข้าจับที่ตำแหน่งเฉพาะบน mTOR kinase domain มีผลยับยั้งการทำหน้าที่เป็นเอนไซม์ไคเนส ตัวอย่างยาได้แก่ sapanisertib ยาอยู่ในขั้นตอนการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 สำหรับรักษามะเร็งไทรอยด์ มะเร็งส่วนหัวและคอ และมะเร็งต่อมไร้ท่อ ยา vistusertib ซึ่งขณะนี้อยู่ในขั้นตอนการทดลองทางคลินิกระยะที่ 2 สำหรับรักษามะเร็งชนิดเป็นก้อน ยาอื่นๆ ที่กำลังอยู่ในขั้นตอนการพัฒนาได้แก่ AZD2014, AZD8055 และ CC-223 อาการข้างเคียงที่มีรายงานจากการใช้ยากลุ่มนี้ได้แก่ แผลเปื่อยที่เยื่อบุ ความผิดปกติของระบบเลือด ภาวะดื้อต่ออินซูลิน อ้วน และเบาหวาน

**(3) Rapalink**: เป็นยากลุ่มใหม่ที่ถูกพัฒนาขึ้นโดยการเอา rapamycin จับเข้ากับ mTOR kinase inhibitor เพื่อแก้ไขปัญหาการดื้อยาของเซลล์มะเร็ง โดยผลการศึกษาเบื้องต้นในหลอดทดลองและในสัตว์ทดลองพบว่า ยามีประสิทธิภาพสูงในการยับยั้ง mTOR และโปรตีนในวิถีส่งสัญญาณของ mTOR

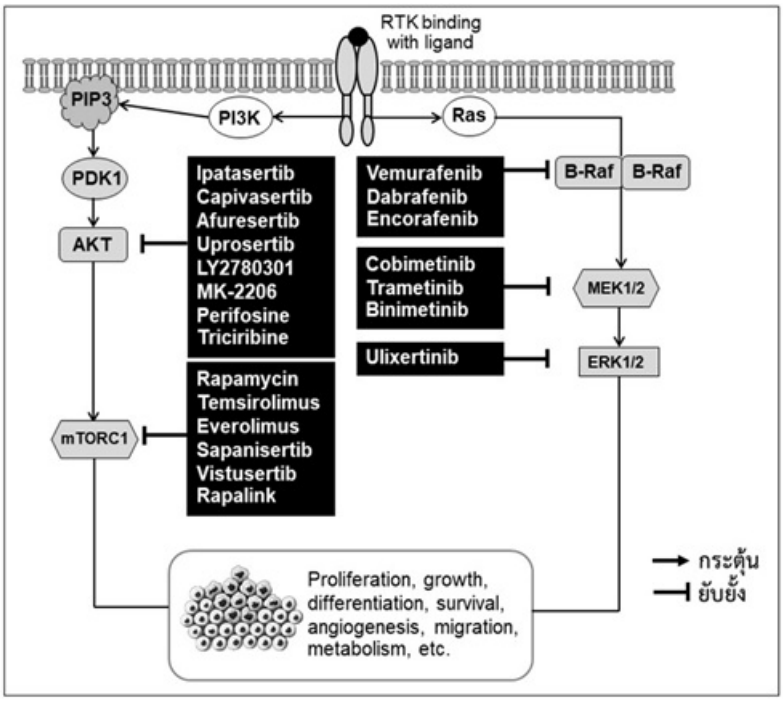
**(4) Dual PI3K/mTORC inhibitors:** ยาในกลุ่มนี้สามารถยับยั้งได้ทั้ง PI3K และ mTOR ตัวอย่างยาได้แก่ LY3023414 อยู่ในขั้นตอนการทดสอบทางคลินิกระยะที่ 2 สำหรับรักษามะเร็งเยื่อบุมดลูก, bimiralisib (PQR309) ยาอยู่ในขั้นตอนการศึกษาทางคลินิกระยะที่ 2 สำหรับรักษา non-Hodgkin's lymphoma นอกจากนี้ ยังมียาอื่นๆ ที่กำลังอยู่ในขั้นตอนการศึกษาและพัฒนาได้แก่ apitolisib (GDC-0980), BGT226, BEZ235, PF-05212384 และ PF-04691502

## สรุป

ซีรีน-ทรีโอนีนไคเนสมีบทบาทสำคัญต่อกระบวนการทางชีวสรีรวิทยาของเซลล์ การแสดงออกหรือการทำงานที่ผิดปกติของโปรตีนกลุ่มนี้ตรวจพบได้ในโรคโรคมะเร็งหลายชนิด โปรตีนกลุ่มนี้จึงเป็นเป้าหมายที่สำคัญในการพัฒนายารักษามะเร็ง (รูปที่ 5) อย่างไรก็ตาม ยาหลายชนิดยังอยู่ในขั้นตอนของการศึกษาทางคลินิก ซึ่งต้องติดตามประสิทธิภาพในการรักษาและผลข้างเคียงที่อาจจะเกิดขึ้นกับผู้ป่วยต่อไป

## กิตติกรรมประกาศ

ผู้นิพนธ์ขอขอบพระคุณ บัณฑิตวิทยาลัย มหาวิทยาลัยขอนแก่น ที่มอบทุนวิจัยสำหรับคณาจารย์บัณฑิตศึกษาเพื่อให้สามารถรับนักศึกษาที่มีความสามารถและศักยภาพสูงเพื่อเข้าศึกษาในหลักสูตรและทำวิจัยในสาขาที่อาจารย์มีความเชี่ยวชาญ ประจำปีการศึกษา 2558 (581H217) แก่นางสาวศิรินภา คลังแสง




**รูปที่ 5** ยารักษามะเร็งที่ออกฤทธิ์ต่อซีรีน-ทรีโอนีน ไคเนส

## เอกสารอ้างอิง


1. Kim EK, Choi E-J. Pathological roles of MAPK signaling pathways in human diseases. Biochim Biophys Acta 2010; 1802: 396-405.
2. Burotto M, Chiou VL, Lee JM, Kohn EC. The MAPK pathway across different malignancies: a new perspective. Cancer 2014; 120: 3446-56.
3. Peng Q, Deng Z, Pan H, Gu L, Liu O, Tang Z. Mitogen-activated protein kinase signaling pathway in oral cancer. Oncol Lett 2018; 15: 1379-88.
4. Malumbres M, Barbacid M. RAS oncogenes: the first 30 years. Nat Rev Cancer 2003; 3(6): 459-65.
5. Matallanas D, Birtwistle M, Romano D, Zebisch A, Rauch J, von Kriegsheim A, et al. Raf family kinases: old dogs have learned new tricks. Genes Cancer 2011; 2: 232-60.
6. Ahearn IM, Haigis K, Bar-Sagi D, Philips MR. Regulating the regulator: post-translational modification of RAS. Nat Rev Mol Cell Biol 2011; 13: 39-51.
7. Gkouveris I, Nikitakis N, Karanikou M, Rassidakis G, Sklavounou A. JNK1/2 expression and modulation of STAT3 signaling in oral cancer. Oncol Lett 2016; 12: 699-706.
8. Simoes AE, Rodrigues CM, Borralho PM. The MEK5/ERK5 signalling pathway in cancer: a promising novel therapeutic target. Drug Discov Today 2016; 21: 1654-63.
9. Hussain MR, Baig M, Mohamoud HS, Ulhaq Z, Hoessli DC, Khogeer GS, et al. BRAF gene: From human cancers to developmental syndromes. Saudi J Biol Sci 2015; 22: 359-73.
10. Rushworth LK, Hindley AD, O'Neill E, Kolch W. Regulation and role of Raf-1/B-Raf heterodimerization. Mol Cell Biol 2006; 26: 2262-72.
11. Braicu C, Buse M, Busuioc C, Drula R, Gulei D, Raduly L, et al. A Comprehensive Review on MAPK: A Promising Therapeutic Target in Cancer. Cancers 2019; 11(10): 1618. doi: 10.3390/cancers11101618.
12. Liu F, Yang X, Geng M, Huang M. Targeting ERK, an Achilles' Heel of the MAPK pathway, in cancer therapy. Acta Pharm Sin B 2018; 8: 552-62.
13. Lee S, Rauch J, Kolch W. Targeting MAPK Signaling in Cancer: Mechanisms of Drug Resistance and Sensitivity. Int J Mol Sci 2020; 21: 1102. doi: 10.3390/ijms21031102.
14. Czirbesz K, Gorka E, Balatoni T, Panczel G, Melegh K, Kovacs P, et al. Efficacy of Vemurafenib Treatment in 43 Metastatic Melanoma Patients with BRAF Mutation. Single-Institute Retrospective Analysis, Early Real-Life Survival Data. Pathol Oncol Res 2019; 25: 45-50.
15. Takahashi A, Namikawa K, Nakano E, Yamazaki N. Real-world efficacy and safety data for dabrafenib and trametinib combination therapy in Japanese patients with BRAF V600 mutation-positive advanced melanoma. J Dermatol 2020; 47: 257-64.
16. Trojaniello C, Festino L, Vanella V, Ascierto PA. Encorafenib in combination with binimetinib for unresectable or metastatic melanoma with BRAF mutations. Expert Rev Clin Pharmacol 2019; 12: 259-66.
17. Ascierto PA, McArthur GA, Dreno B, Atkinson V, Liszkay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016; 17: 1248-60.

18. Subbiah V, Kreitman RJ, Wainberg ZA, Cho JY, Schellens JHM, Soria JC, et al. Dabrafenib and Trametinib Treatment in Patients With Locally Advanced or Metastatic BRAF V600-Mutant Anaplastic Thyroid Cancer. J Clin Oncol 2018; 36: 7-13.

19. Wang J, Zhao W, Guo H, Fang Y, Stockman SE, Bai S, et al. AKT isoform-specific expression and activation across cancer lineages. BMC cancer 2018; 18: 742.

20. Kumar CC, Madison V. AKT crystal structure and AKT-specific inhibitors. Oncogene 2005; 24: 7493-501.

21. Liao Y, Hung MC. Physiological regulation of Akt activity and stability. Am J Transl Res 2010; 2: 19-42.

22. Luo J, Manning BD, Cantley LC. Targeting the PI3K-Akt pathway in human cancer: rationale and promise. Cancer cell 2003; 4: 257-62.

23. Manning BD, Toker A. AKT/PKB Signaling: Navigating the Network. Cell 2017; 169: 381-405.

24. Kong D-x, Yamori T. ZSTK474, a novel phosphatidylinositol 3-kinase inhibitor identified using the JFCR39 drug discovery system. Acta Pharmacologica Sinica 2010; 31: 1189-97.

25. Wendel HG, De Stanchina E, Fridman JS, Malina A, Ray S, Kogan S, et al. Survival signalling by Akt and eIF4E in oncogenesis and cancer therapy. Nature 2004; 428(6980): 332-7.

26. Chen X, Thakkar H, Tyan F, Gim S, Robinson H, Lee C, et al. Constitutively active Akt is an important regulator of TRAIL sensitivity in prostate cancer. Oncogene 2001; 20(42): 6073-83.

27. Bai D, Ueno L, Vogt PK. Akt-mediated regulation of NF κ B and the essentialness of NF κ B for the oncogenicity of PI3K and Akt. Int J Cancer 2009; 125(12): 2863-70.

28. Ogawara Y, Kishishita S, Obata T, Isazawa Y, Suzuki T, Tanaka K, et al. Akt enhances Mdm2-mediated ubiquitination and degradation of p53. J Biol Chem 2002; 277(24): 21843-50.

29. Ma YY, Wei SJ, Lin YC, Lung JC, Chang TC, Whang-Peng J, et al. PIK3CA as an oncogene in cervical cancer. Oncogene 2000; 19(23): 2739-44.

30. Hashimoto K, Mori N, Tamesa T, Okada T, Kawauchi S, Oga A, et al. Analysis of DNA copy number aberrations in hepatitis C virus-associated hepatocellular carcinomas by conventional CGH and array CGH. Mod Pathol 2004; 17(6): 617-22.

31. Cheng JQ, Godwin AK, Bellacosa A, Taguchi T, Franke TF, Hamilton TC, et al. AKT2, a putative oncogene encoding a member of a subfamily of protein-serine/threonine kinases, is amplified in human ovarian carcinomas. Proc Natl Acad Sci USA 1992; 89(19): 9267-71.

32. Miwa W, Yasuda J, Murakami Y, Yashima K, Sugano K, Sekine T, et al. Isolation of DNA Sequences Amplified at Chromosome 19q13.1–q13.2 Including theAKT2Locus in Human Pancreatic Cancer. Biochem Biophys Res Commun 1996; 225(3): 968-74.

33. Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. Expert Opin Investig Drugs 2019; 28(11): 977-88.

34. Loewith R, Jacinto E, Wullschleger S, Lorberg A, Crespo JL, Bonenfant D, et al. Two TOR complexes, only one of which is rapamycin sensitive, have distinct roles in cell growth control. Mol Cell 2002; 10(3): 457-68.

35. Cornu M, Albert V, Hall MN. mTOR in aging, metabolism, and cancer. Curr Opin Genet Dev 2013; 23(1): 53-62.

36. Zhao L, Vogt PK. Class I PI3K in oncogenic cellular transformation. Oncogene 2008; 27(41): 5486-96.

37. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, Sabatini DM. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. Science 2005; 307(5712): 1098-101.

38. Saxton RA, Sabatini DM. mTOR Signaling in Growth, Metabolism, and Disease. Cell 2017; 168(6): 960-76.

39. Murugan AK. mTOR: Role in cancer, metastasis and drug resistance. Semin Cancer Biol 2019; 59: 92-111.

40. Russell RC, Fang C, Guan KL. An emerging role for TOR signaling in mammalian tissue and stem cell physiology. Development 2011; 138(16): 3343-56.

41. Pópulo H, Lopes JM, Soares P. The mTOR Signalling Pathway in Human Cancer. Int J Mol Sci 2012; 13(2): 1886-918.

42. Afshar M, Pascoe J, Whitmarsh S, James N, Porfiri E. Temsirolimus for patients with metastatic renal cell carcinoma: outcomes in patients receiving temsirolimus within a compassionate use program in a tertiary referral center. Drug Des Devel Ther 2015; 9: 13-9.

43. Motzer RJ, Escudier B, Oudard S, Hutson TE, Porta C, Bracarda S, et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. Lancet 2008; 372(9637): 449-56.


SMJ