

# PI3K抑制剂在癌症治疗中的作用和未来的发展方向

郝思远, 周庆发\*

中国药科大学理学院, 江苏 南京

收稿日期: 2023年4月17日; 录用日期: 2023年4月24日; 发布日期: 2023年5月31日

## 摘要

磷酸肌醇3激酶(PI3K) - 蛋白激酶B(PKB/AKT) - 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)轴是一个关键的信号转导系统, 连接致癌基因和多个受体类别, 参与许多重要的细胞功能。异常的PI3K信号通路是癌症中最常见的突变途径之一。由于PI3K/AKT/mTOR通路的致癌激活经常与其他信号网络的突变同时发生, 且此类抑制剂有一定的耐药性, 因此应考虑联合治疗。在这篇综述中, 我们强调了PI3K通路知识的最新研究进展, 并讨论了未来探索的方向。

## 关键词

PI3K抑制剂, 抗癌, 小分子抑制剂

# Role and Future Directions of PI3K Inhibitors in Cancer Treatment

Siyuan Hao, Qingfa Zhou\*

School of Science, China Pharmaceutical University, Nanjing Jiangsu

Received: Apr. 17<sup>th</sup>, 2023; accepted: Apr. 24<sup>th</sup>, 2023; published: May 31<sup>st</sup>, 2023

## Abstract

The phosphoinositol 3 kinase (PI3K)-protein kinase B (PKB/AKT) mammalian rapamycin target protein (mTOR) axis is a key signal transduction system that connects oncogenes and multiple receptor categories, participating in many important cellular functions. The abnormal PI3K signaling pathway is one of the most common mutation pathways in cancer. Due to the fact that carcino-

\*通讯作者。

**genic activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway often occurs simultaneously with mutations in other signaling networks, and such inhibitors have certain resistance, combination therapy should be considered. In this review, we highlight the latest research progress on PI3K pathway knowledge and discuss future directions for exploration.**

## Keywords

PI3K Inhibitors, Anticancer Drugs, Small Molecule Inhibitors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

### 1.1. 癌症疾病现状

癌症一直以来都是世界范围内的一个主要公共卫生问题，它是对人类健康极大威胁的恶性肿瘤，被称为“不治之症”。癌细胞是恶性细胞，它具有高破坏性和快转移性，对控制细胞生命的信号没有反应。随着时间的推移，它们对健康组织提供的抵抗免疫，进而这些细胞迅速分裂[1]。在很短的一段时间内，癌细胞的数量就会超过环境中的健康细胞。这些细胞也能够成功地逃避死亡，即使这种类型的细胞的异常使其成为凋亡的完美目标。一旦癌细胞在组织中扩散到足够的数量，它就会扩大自己的地盘，攻击其他新的组织。一个完全正常和健康的细胞在经历各种基因突变后变成恶性细胞[2]。目前，患癌人数逐年增加，患癌死亡率也一直居于第二高位。2023年1月，世界上发行量最大的肿瘤学期刊《临床医师癌症杂志》在线发表《2023年度癌症报告》[3]，该报告显示2023年美国及各个州自1991年以来，美国癌症死亡率持续下降，总体下降了33%，大概减少了380万的患癌致死人数。主要归功于乳腺癌、结直肠癌和前列腺癌的早期筛查的普及和治疗方法的改进以及通过发展靶向治疗和免疫治疗降低肺癌的死亡率[4]。有效预防、快速诊断和合理治疗癌症已引起人类的高度重视。

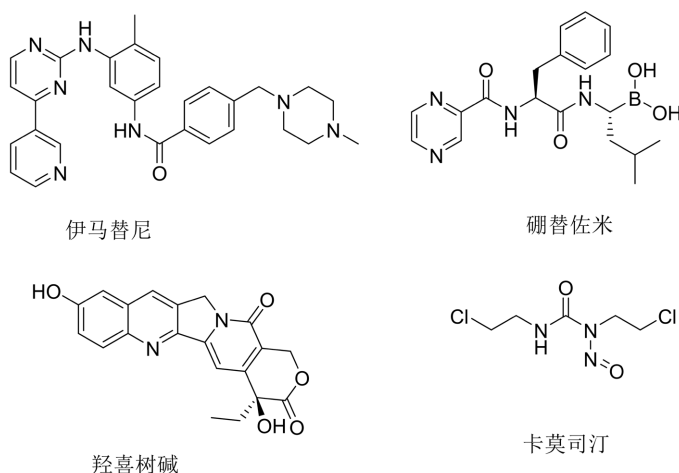
### 1.2. 癌症的分子靶向治疗

目前癌症的治疗方式主要有手术，放射化疗和化疗。化疗即药物治疗，是以肿瘤细胞的特异性分子为靶点，选择性的抑制和杀死肿瘤细胞。根据药物作用机制和溯源可将临床上常用的抗癌药分为五大类：1) 烷基化试剂；2) 抗代谢药；3) 抗肿瘤抗生素；4) 天然抗癌药；5) 小分子靶向抗癌药。常用的抗癌药如图1所示。

烷基化试剂又称生物烷化剂，此类药物进入体内后，可以形成碳正离子或其他具有活泼的亲电性基团化合物，与含有丰富电子的基团(如氨基，羧基，球技等)的细胞生物大分子(DNA, RNA, 酶)发生共价结合，使其丧失活性或使DNA分子发生断裂，致使肿瘤细胞死亡。抗代谢药物可与体内代谢物结合，其可拮抗或影响DNA合成过程中的途径。抗生素是由微生物或高等植物产生并可作用于DNA进而影响的其复制时功能的发挥。天然抗癌药是指主要来源与微生物。动植物的有抗肿瘤作用的化学药物，主要包括紫杉醇、多西他赛和长春碱类药物。

在之前，靶向治疗主要针对与表皮生长因子受体(EGFR)，渐变淋巴瘤激酶(ALK)，肝细胞生长因子(c-MET)，丝/苏氨酸激酶(C-Raf, MEK1, CDK4等)以及脂激酶(PI3K等)的磷酸化来抑制肿瘤细胞的增值、迁移和分化，从而使癌细胞凋亡。而目前一些靶向药由于毒副作用和耐药性进展受到阻滞。通过深入研

究靶向药物的耐药机制, 有望开发新型药物。本文以激酶 PI3K 为靶点, 力图开发新型活性显著的小分子药物。

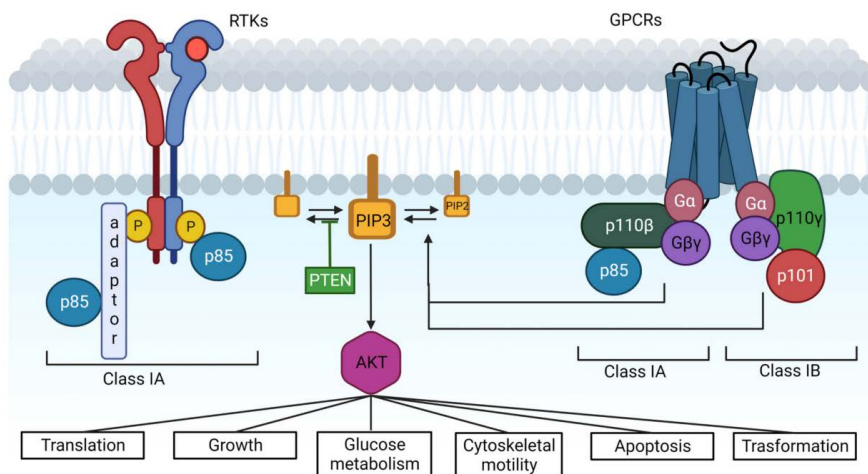


**Figure 1.** Common anticancer drugs  
**图 1.** 常见的抗癌药

## 2. PI3K 生物学背景

### 2.1. PI3K 生物学功能

在 20 世纪 80 年代末发现的一种称为磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)的脂质激酶家族和相关的 PI3K/AKT 信号通路已被证明在不同的致癌过程中起着关键作用, 包括细胞生存、代谢和转移[5]。PI3K/蛋白激酶 B(AKT)/哺乳动物雷帕霉素靶点(mTOR)通路激活及其生物功能的机制如图 2 所示[6]。为了实现这一目标, PI3K 通过产生磷脂将细胞因子和生长因子的不同信号转化为细胞内反应, 进而触发丝氨酸 - 苏氨酸蛋白激酶 AKT 和下游途径[7]。虽然 mTOR 是最常见的下游效应物之一, 但 PI3K/AKT 途径的主要关键调节因子是磷酸酶和紧张素同系物(PTEN)肿瘤抑制因子[8]。而且 PIK3CA、AKT、PTEN 和 mTOR 基因中存在体细胞突变和生殖系突变等多种机制, PI3K/AKT 途径可在多种癌症中异常触发[9]。



**Figure 2.** Activation of the PI3K/AKT/mTOR pathway and its biological function mechanism [6]  
**图 2.** PI3K/AKT/mTOR 通路激活及其生物功能的机制[6]

PI3K/AKT 通路可以被药理分子靶向, 从而使该通路成为癌症干预的有趣靶点[10][11]。然而, 由于 PI3K/AKT 抑制剂的副作用, 关于通路抑制剂的使用以及临床实践中使用的最有效药物的许多问题, 直到哪种癌症亚型可能从 PI3K/AKT 抑制剂中受益最大, 仍有待解决。此外, 有实验表明, PI3K/AKT 途径发挥免疫调节作用[12]。一些研究强调了 PI3K 途径如何参与髓系衍生抑制细胞(MDSCs)和 Tregs 向肿瘤的分化, 以及抑制性细胞因子的分泌, 以削弱巨噬细胞和树突状细胞的刺激, 从而导致免疫抑制肿瘤微环境(TME) [13]。磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)家族在细胞和组织生物学的广泛方面发挥着重要作用, 在人类癌症中发挥着关键作用[14]。大多数 PI3K 功能由磷脂酰肌醇的低丰度磷酸化形式磷酸肌醇介导[15]。根据其结构和特异性特征, PI3K 分为三类(I-II-II)。I 类 PI3K 是最受研究和临床关注的, 因为它们可以被细胞表面受体直接激活, 包括 G 蛋白偶联受体(GPCR)、受体酪氨酸激酶(RTK)和致癌基因, 如 G 蛋白 RAS [16]。

I 类 PI3K 作为异二聚体被激活, 由一个调节亚基(p85)和一个催化亚基(p110)组成, 它们触发下游酪氨酸激酶, 包括 GTP 酶和 GPCR [17]。值得一提的是, I 类 PI3K 由四种不同的催化亚型(p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\gamma$ 、p110 $\delta$ )组成, 分别由 PIK3CA、PIK3CB、PIK3CG 和 PIK3CD 基因表达[18]。PI3K $\alpha$  和 PI3K $\beta$  在免疫细胞中普遍表达, 而 PI3K $\gamma$  和 PI3K $\delta$  在免疫细胞内高度表达[19] [20]。低水平的 PI3K $\gamma$  和 PI3K $\delta$  在某些细胞类型(如血管和淋巴内皮细胞、心肌细胞)中发挥选择性作用。所有 I 类 PI3Ks 将磷脂酰肌醇-4, 5-二磷酸(PIP2)磷酸化为 PIP3。I 类 PI3Ks 的活性可由肿瘤抑制因子 PTEN (一种将 PIP3 水解为 PIP2 的磷酸酶)恢复。PIP3 接下来在细胞中充当激活 AKT/mTOR 通路的第二信使。癌症中最常见的突变亚型是 PIK3CA, 其突变是结肠癌和乳腺癌的早期事件[21]。虽然 PIK3CB 的致癌突变很少见, 但 PIK3CG 表达的减少与结肠癌的发展和进展相关[22]。相反, PIK3CD 通常在白细胞和 B 细胞中表达, 在其生长和生存中发挥关键作用[23]。值得注意的是, 根据调节亚基的不同, I 类 PI3K 被进一步分类为 IA 和 IB 类。IA 类 PI3K 的致癌激活涉及多种机制, 包括 PTEN 和 p110 催化亚基的失活[24]。

II 类 PI3K 作为单体活化, 由三种催化组分(C2 $\alpha$ 、C2 $\beta$  和 C2 $\gamma$ )组成, 无调节亚基[25]。它们目前作为重要的信号蛋白发挥作用, 在正常和病理情况下发挥主要作用。事实上, 虽然已经证明 PI3K $C2\alpha$  和 PI3K $C1\beta$  在人体中广泛表达, 但前者通过损害有丝分裂纺锤体的形成在乳腺癌侵袭性中起着关键作用 [26] [27]。值得注意的是, II 类 PI3K 参与独特的脂质分子表达, 在细胞过程中具有关键功能[28] [29]。

III 类 PI3K VPS34 通过将自身连接到由催化亚基和调节亚基组成的蛋白质复合物, 在调节巨噬细胞吞噬和自噬中发挥作用。已经表明, 一旦激活, VPS34 通过调节不同的蛋白激酶而不是直接调节信号通路来参与信号转导[30]。事实上, 新的证据表明, VPS34 可以调节动物模型中 mTOR 复合物 1 (mTORC1) 的基础活性, 也可以调节接受 AKT 抑制剂治疗的乳腺癌患者的糖原合成酶激酶 3 (GSK3)通路[31]。根据这些观察, 针对 VPS34 的策略可能是一种有效的临床治疗方法。

## 2.2. PI3K/AKT/mTOR 通路生物学功能

PI3K/AKT/mTOR 途径调节多种功能, 如增殖、迁移、分化或代谢[19]。它现在被认为是癌症中普遍变异的途径之一, 证明其上游成员的抑制剂如 PI3Ks 的开发是合理的。PI3K/AKT/mTOR 通路是哺乳动物肿瘤中经常被过度激活的一种重要信号通路, 广泛分布于各种组织中, 调节包括细胞生长、存活、代谢和血管生成在内的一系列关键细胞过程[32]。研究表明, PI3K/AKT/mTOR 通路的过度激活在肿瘤的发生和发展中发挥着明显的作用。PI3K 作为该途径中的一种重要激酶, 被认为是调节下游信号蛋白和介导 PI3K/AKT/mTOR 途径激活的关键信号调节因子。特别是, 研究人员发现 PI3K 相关因子在多种癌症中过度表达, 如乳腺癌、非小细胞肺癌和结直肠癌[9] [33] [34], 这使得 PI3K 抑制成为各种肿瘤的一种有希望的治疗策略[35] [36] [37] [38]。在生长因子和细胞因子的刺激下, 受体酪氨酸激酶(RTK)或 G 蛋白偶联



受体在细胞膜上被激活, 导致 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的启动。通常, 活化的 PI3K 磷酸化磷脂酰肌醇-4,5-二磷酸(PIP<sub>2</sub>), 生成磷脂酰肌醇-3,4,5-三磷酸(PIP<sub>3</sub>) [39]。PIP<sub>3</sub> 可以通过十号染色体基因(PTEN)上缺失的磷酸和张力源性肿瘤抑制剂去磷酸化形成 PIP<sub>2</sub>, 从而实现 PI3K 信号通路的负反馈调节[40]。PIP<sub>3</sub> 随后与 AKT 结合并将其募集到质膜上, 在质膜上, AKT 通过雷帕霉素复合物 TORC2 (mTORC2)和磷酸肌醇依赖性激酶 1 (PDK1)在 Ser-473 或苏氨酸残基上的磷酸化而被激活。接下来, AKT 使结节性硬化复合物(TSC1-TSC2)失活, 并进一步激活雷帕霉素复合物 TORC1 (mTORC1)。随后, mTORC1 介导下游 4E-BP1 和 RPS6 因子来调节细胞生长和蛋白质合成。AKT 共同进一步刺激下游蛋白质, 调节细胞存活、生长、增殖和血管生成[41]。

根据 PI3K 抑制剂与 PI3K 激酶催化亚基的不同亚型(p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$  和 p110 $\gamma$ )之间的亲和力, 将 PI3K 抑制物分为 PI3K $\alpha$ 、PI3K $\beta$ 、PI3K $\delta$  和 PI3K $\gamma$  抑制物。由于一些 PI3K 抑制剂与一种以上的亚型具有亲和力, PI3K 抑制物进一步分为 Pan-PI3K 抑制剂、亚型特异性 PI3K 抑制物和 PI3K/mTOR 抑制剂。

Pan-PI3K 抑制剂同时作用于 I 类 PI3K 的四个催化亚基, 即 p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$  和 p110 $\gamma$ 。Pan-PI3K 抑制剂全方位阻断 PI3K 蛋白, 这意味着它在带来更好治疗效果的同时, 也带来了更多的治疗不良事件。因此, 如何减少其 AE 已成为优化 PI3K 抑制剂的关键问题。

异构体特异性 PI3K 抑制剂是选择性抑制 p110 $\alpha$ 、p110 $\beta$ 、p110 $\delta$  或 p110 $\gamma$  催化亚基的药物[42]。与 Pan-PI3K 抑制剂相比, 同种型特异性 PI3K 抑制剂有可能实现更大的选择性靶向阻断和更少的脱靶效应[43]。异构体特异性 PI3K 抑制剂可分为 IA 类 PI3K $\alpha$  特异性、IA 类 PI3K $\beta$  特异性、IAPI3K $\delta$  特异性和 IBPI3K $\gamma$  特异性, 分别靶向 p110 $\gamma$ 、p110 $\delta$ 、p110 $\alpha$

PI3K/mTOR 抑制剂其中的乳动物雷帕霉素(mTOR)是 p110 $\alpha$  催化亚基的同源蛋白, 其靶点是丝氨酸/苏氨酸激酶, 主要调节细胞生长。mTOR 抑制剂与 PI3K/AKT/mTOR 通路具有协同抗增殖作用[44]。奥米帕利西布(GSK2126458) (PubChem CID: 25167777)是 PI3K 和 mTOR 的高效抑制剂, 是一种吡啶基苯磺酰胺衍生物, 在抗增殖细胞测定中显示出强大的效力。

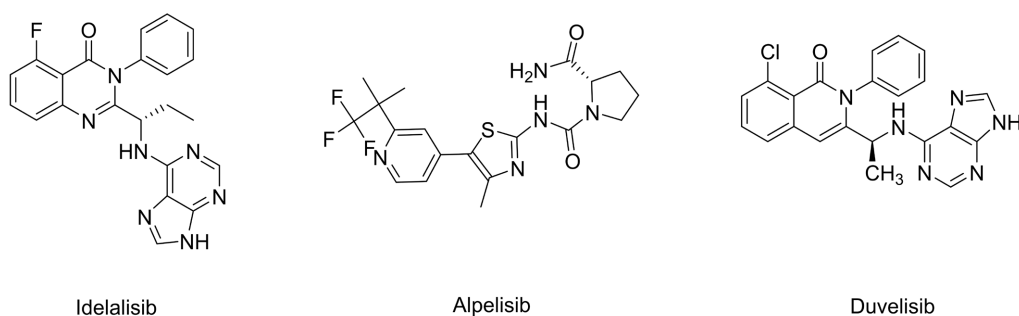
下表 1 中列举了上述三类 PI3K 抑制剂的代表药物, Pictilisib 是一种有效的口服类型的 PI3K 抑制剂, 也是第一个在临床实验评估该类型抑制剂。在一项临床试验中, 在 PREN 缺失和 PIK3CA 扩增的卵巢癌患者中可以观察到部分缓解, 其常见的毒性轻微恶心, 皮疹和疲劳; Buparisib 可以穿过血脑屏障并可以导致脑中的 PI3K 的抑制, 同时由于其中枢神经系统的抑制作用使部分患者出现焦虑, 易怒和抑郁等情绪变化且与剂量相关; Copanlisib 是一种静脉给药的 PI3K 抑制剂。这类泛 PI3K 抑制剂显示较好的活性, 而广泛的抑制作用能引发不良事件致使此类部分药物停止治疗。科研人员通过更多努力开发准确靶向 PI3K 亚型的药物来改善治疗效果。继而开发出了异构体选择性 PI3K 抑制剂, 首个经 FDA 和 EMA 批准的口服靶向野生型 PI3K $\alpha$  的 p110 $\alpha$  亚型选择性药物 Alpelisib 特异性诱导对 PI3K $\alpha$  的活性强了 50 多倍。尤其是与 fulvestrant 联合用药治疗乳腺癌时可改善 PI3KCA 改变患者的 PFS 和 OS, 毒性可控; 另一种异构体选择性药物 Taselisib 属于 PI3K $\alpha$  抑制剂, 其对携带 pik3ca 激活突变的头颈部鳞状癌(HNSCC)细胞系显示出显著的抗增殖活性。但是其表现出了明显的毒性作用腹泻和高血糖, 这也导致该药的开发止步; Idelalisib 是一种口服型 atp 竞争性激酶抑制剂, 专门针对 PI3K $\delta$ , 具有精确的选择性和效价使得其于 2014 年经 FDA 批准与美罗华联合用于治疗复发性/难治性慢性淋巴细胞白血病(CLL)等惰性 b 细胞恶性肿瘤。与泛型 PI3K 抑制剂相比, 同种异型选择性 PI3K 抑制剂疗效更好且不良事件更少; Omipalisib 目前处在临床一期研究阶段, 用于治疗特发性肺纤维化, 实体瘤和淋巴瘤, 同时抑制 PI3K 和 mTOR 可增强抗肿瘤活性, 但是也表现出一定的毒性作用。因此通过剂量控制或者其他药物联用开发选择性的 PI3K 抑制剂是有一定的潜力的。

**Table 1.** Different types of PI3K inhibitors  
**表 1.** 不同类型的 PI3K 抑制剂

Inhibitor class	Agents	Potency IC <sub>50</sub> (nM)
Pan-PI3K inhibitor	Pictilisib	PI3K $\alpha/\delta$ 3
Pan-PI3K inhibitor	Buparisib	PI3K $\alpha$ 52PI3K $\delta$ 116 PI3K $\beta$ 166PI3K $\gamma$ 262
Pan-PI3K inhibitor	Copanlisib	PI3K $\alpha$ 0.5PI3K $\delta$ 0.7 PI3K $\beta$ 3.7PI3K $\gamma$ 6.4
Isoform-Selective PI3K Inhibitors	Alpelisib	PI3K $\alpha$ 5
Isoform-Selective PI3K Inhibitors	Taselisib	PI3K $\alpha$ 0.29
Isoform-Selective PI3K Inhibitors	Idelalisib	p110 $\delta$ 2.5
Dual PI3K/mTOR Inhibitors	Omipalisib	p110 $\alpha$ 0.019 mTORC1 0.18

### 2.3. 已上市的 PI3K 抑制剂

PI3K 抑制剂通过抑制 PI3K 活性或降低 PI3K 水平, 对癌症患者达到预期的治疗效果。在 PI3K 抑制剂中, Idelalisib、Alpelisib 和 Duvelisib (如图 3) 已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于治疗癌症。此外, 已有大量 PI3K 抑制剂在临床试验中应用。市场上的 PI3K 抑制剂和临床试验显示现有的 PI3K 抑制剂仍存在一些不可忽视的缺陷, 如不良反应和耐药性。因此, 有必要进一步开发具有选择性、低毒性和高效性的新型 PI3K 抑制剂。



**Figure 3.** Structural formulas of PI3K inhibitors that have been marketed  
**图 3.** 已上市的 PI3K 抑制剂的结构式

### 3. 总结与展望

PI3K/AKT/mTOR 信号通路的失调在癌症中经常发生, 该通路是治疗干预和开发新型抗癌药物的潜在靶点。而目前针对实体瘤的 PI3K 型上市抗癌药物仅有一款 Alpelisib, 它通过抑制 PI3K 下游靶点的磷酸化, 诱导乳腺癌细胞中雌激素受体的转录增加来实现药物作用。而且 Alpelisib 通过与 Fulvestrant 联合用药要比它单独用药治疗效果好。因此, 要深度发展选择性 PI3K 抑制剂和 PI3K 抑制剂的联合用药的探索。

### 参考文献

- [1] Valastyan, S. and Weinberg, R.A. (2011) Tumor Metastasis: Molecular Insights and Evolving Paradigms. *Cell*, **147**, 275-292. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.09.024>
- [2] Damineni, S., Rao, V.R., Kumar, S., et al. (2014) Germline Mutations of TP53 Gene in Breast Cancer. *Tumor Biology*, **35**, 9219-9227. <https://doi.org/10.1007/s13277-014-2176-6>

- [3] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S., *et al.* (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [4] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020 全球癌症统计报告解读[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7(2): 1-13.
- [5] Lawrence, M.S., Stojanov, P., Mermel, C.H., *et al.* (2014) Discovery and Saturation Analysis of Cancer Genes across 21 Tumour Types. *Nature*, **505**, 495-501. <https://doi.org/10.1038/nature12912>
- [6] Sirico, M., D'Angelo, A., Gianni, C., *et al.* (2023) Current State and Future Challenges for PI3K Inhibitors in Cancer Therapy. *Cancers*, **15**, 703. <https://doi.org/10.3390/cancers15030703>
- [7] Hennessy, B.T., Smith, D.L., Ram, P.T., *et al.* (2005) Exploiting the PI3K/AKT Pathway for Cancer Drug Discovery. *Nature Reviews Drug Discovery*, **4**, 988-1004. <https://doi.org/10.1038/nrd1902>
- [8] Vanhaesebroeck, B., Guilletmet-Guibert, J., Graupera, M., *et al.* (2010) The Emerging Mechanisms of Isoform-Specific PI3K Signalling. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **11**, 329-341. <https://doi.org/10.1038/nrm2882>
- [9] Thorpe, L.M., Yuzugullu, H. and Zhao, J.J. (2015) PI3K in Cancer: Divergent Roles of Isoforms, Modes of Activation and Therapeutic Targeting. *Nature Reviews Cancer*, **15**, 7-24. <https://doi.org/10.1038/nrc3860>
- [10] Engelman, J.A. (2009) Targeting PI3K Signalling in Cancer: Opportunities, Challenges and Limitations. *Nature Reviews Cancer*, **9**, 550-562. <https://doi.org/10.1038/nrc2664>
- [11] Hanker, A.B., Kaklamani, V. and Arteaga, C.L. (2019) Challenges for the Clinical Development of PI3K Inhibitors: Strategies to Improve Their Impact in Solid Tumors What Limits the Success of PI3K Inhibitors? *Cancer Discovery*, **9**, 482-491. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-18-1175>
- [12] Okkenhaug, K., Graupera, M. and Vanhaesebroeck, B. (2016) Targeting PI3K in Cancer: Impact on Tumor Cells, Their Protective Stroma, Angiogenesis, and Immunotherapy PI3K Isoform Function in the Tumor Stroma. *Cancer Discovery*, **6**, 1090-1105. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0716>
- [13] O'Donnell, J.S., Massi, D., Teng, M.W., *et al.* (2018) PI3K-AKT-mTOR Inhibition in Cancer Immunotherapy, Redux. *Seminars in Cancer Biology*, **48**, 91-103. <https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2017.04.015>
- [14] Jean, S. and Kiger, A.A. (2014) Classes of Phosphoinositide 3-Kinases at a Glance. *Journal of Cell Science*, **127**, 923-928. <https://doi.org/10.1242/jcs.093773>
- [15] Toker, A. and Cantley, L.C. (1997) Signalling through the Lipid Products of Phosphoinositide-3-OH Kinase. *Nature*, **387**, 673-676. <https://doi.org/10.1038/42648>
- [16] Folkes, A.J., Ahmadi, K., Alderton, W.K., *et al.* (2008) The Identification of 2-(1H-indazol-4-yl)-6-(4-methanesulfonyl-piperazin-1-ylmethyl)-4-morpholin-4-yl-thieno[3,2-d]pyrimidine (GDC-0941) as a Potent, Selective, Orally Bioavailable Inhibitor of Class I PI3 Kinase for the Treatment of Cancer. *Journal of Medicinal Chemistry*, **51**, 5522-5532. <https://doi.org/10.1021/jm800295d>
- [17] Burke, J.E. (2018) Structural Basis for Regulation of Phosphoinositide Kinases and Their Involvement in Human Disease. *Molecular Cell*, **71**, 653-673. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2018.08.005>
- [18] Kriplani, N., Hermida, M.A., Brown, E.R., *et al.* (2015) Class IPI3-Kinases: Function and Evolution. *Advances in Biological Regulation*, **59**, 53-64. <https://doi.org/10.1016/j.jbior.2015.05.002>
- [19] Bilanges, B., Posor, Y. and Vanhaesebroeck, B. (2019) PI3K Isoforms in Cell Signalling and Vesicle Trafficking. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **20**, 515-534. <https://doi.org/10.1038/s41580-019-0129-z>
- [20] Arcucci, S., Ramos-Delgado, F., Cayron, C., *et al.* (2021) Organismal Roles for the PI3K $\alpha$  and  $\beta$  Isoforms: Their Specificity, Redundancy or Cooperation Is Context-Dependent. *Biochemical Journal*, **478**, 1199-1225. <https://doi.org/10.1042/BCJ20210004>
- [21] Gerstung, M., Jolly, C., Leshchiner, I., *et al.* (2020) The Evolutionary History of 2,658 Cancers. *Nature*, **578**, 122-128. <https://doi.org/10.1038/s41586-019-1907-7>
- [22] He, Y., Sun, M.M., Zhang, G.G., *et al.* (2021) Targeting PI3K/Akt Signal Transduction for Cancer Therapy. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **6**, 425. <https://doi.org/10.1038/s41392-021-00828-5>
- [23] Herman, S.E., Gordon, A.L., Wagner, A.J., *et al.* (2010) Phosphatidylinositol 3-Kinase- $\delta$  Inhibitor CAL-101 Shows Promising Preclinical Activity in Chronic Lymphocytic Leukemia by Antagonizing Intrinsic and Extrinsic Cellular Survival Signals. *Blood: The Journal of the American Society of Hematology*, **116**, 2078-2088. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-271171>
- [24] Tsolakos, N., Durrant, T., Chessa, T., *et al.* (2018) Quantitation of Class IA PI3Ks in Mice Reveals p110-Free-p85s and Isoform-Selective Subunit Associations and Recruitment to Receptors. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, **115**, 12176-12181. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803446115>
- [25] Mishra, R., Patel, H., Alanazi, S., *et al.* (2021) PI3K Inhibitors in Cancer: Clinical Implications and Adverse Effects. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 3464. <https://doi.org/10.3390/ijms22073464>

- [26] Braccini, L., Ciraolo, E., Campa, C.C., *et al.* (2015) PI3K-C2 $\gamma$  Is a Rab5 Effector Selectively Controlling Endosomal Akt2 Activation Downstream of Insulin Signalling. *Nature Communications*, **6**, Article No. 7400. <https://doi.org/10.1038/ncomms8400>
- [27] Gulluni, F., Martini, M., De Santis, M.C., *et al.* (2017) Mitotic Spindle Assembly and Genomic Stability in Breast Cancer Require PI3K-C2 $\alpha$  Scaffolding Function. *Cancer Cell*, **32**, 444-459.e447. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.09.002>
- [28] Gulluni, F., De Santis, M.C., Margaria, J.P., *et al.* (2019) Class II PI3K Functions in Cell Biology and Disease. *Trends in Cell Biology*, **29**, 339-359. <https://doi.org/10.1016/j.tcb.2019.01.001>
- [29] Marat, A.L. and Haucke, V. (2016) Phosphatidylinositol 3-Phosphates —At the Interface between Cell Signalling and Membrane Traffic. *The EMBO Journal*, **35**, 561-579. <https://doi.org/10.15252/embj.201593564>
- [30] O'Farrell, F., Lobert, V.H., Sneeegen, M., *et al.* (2017) Class III Phosphatidylinositol-3-OH Kinase Controls Epithelial Integrity through Endosomal LKB1 Regulation. *Nature Cell Biology*, **19**, 1412-1423. <https://doi.org/10.1038/ncb3631>
- [31] Stjepanovic, G., Baskaran, S., Lin, M.G., *et al.* (2017) Vps34 Kinase Domain Dynamics Regulate the Autophagic PI 3-Kinase Complex. *Molecular Cell*, **67**, 528-534.e523. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2017.07.003>
- [32] Xu, Z., Han, X., Ou, D., *et al.* (2020) Targeting PI3K/AKT/mTOR-Mediated Autophagy for Tumor Therapy. *Applied Microbiology and Biotechnology*, **104**, 575-587. <https://doi.org/10.1007/s00253-019-10257-8>
- [33] Ramaswamy, B., Lu, Y., Teng, K.-Y., *et al.* (2012) Hedgehog Signaling Is a Novel Therapeutic Target in Tamoxifen-Resistant Breast Cancer Aberrantly Activated by PI3K/AKT Pathway. *Cancer Research*, **72**, 5048-5059. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-12-1248>
- [34] Hong, S., Zhang, H., Can, X., *et al.* (2009) Clinicopathological Research and Expression of PTEN/PI3K/Akt Signaling Pathway in Non-Small Cell Lung Cancer. *Chinese Journal of Lung Cancer*, **12**, 889-892.
- [35] Brennan, C.W., Verhaak, R.G., McKenna, A., *et al.* (2013) The Somatic Genomic Landscape of Glioblastoma. *Cell*, **155**, 462-477. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2013.09.034>
- [36] Mackay, A., Burford, A., Carvalho, D., *et al.* (2017) Integrated Molecular Meta-Analysis of 1,000 Pediatric High-Grade and Diffuse Intrinsic Pontine Glioma. *Cancer Cell*, **32**, 520-537.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2017.08.017>
- [37] The Cancer Genome Atlas Network (2012) Comprehensive Molecular Portraits of Human Breast Tumours. *Nature*, **490**, 61-70. <https://doi.org/10.1038/nature11412>
- [38] Akbani, R., Akdemir, K.C., Aksoy, B.A., *et al.* (2015) Genomic Classification of Cutaneous Melanoma. *Cell*, **161**, 1681-1696. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2015.05.044>
- [39] Thakur, A., Tawa, G.J., Henderson, M.J., *et al.* (2020) Design, Synthesis, and Biological Evaluation of Quinazolin-4-one-based hydroxamic Acids as Dual PI3K/HDAC Inhibitors. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 4256-4292. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00193>
- [40] Lee, Y.-R., Chen, M. and Pandolfi, P.P. (2018) The Functions and Regulation of the PTEN Tumour Suppressor: New Modes and Prospects. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **19**, 547-562. <https://doi.org/10.1038/s41580-018-0015-0>
- [41] Robbins, H.L. and Hague, A. (2016) The PI3K/Akt Pathway in Tumors of Endocrine Tissues. *Frontiers in Endocrinology*, **6**, Article No. 188. <https://doi.org/10.3389/fendo.2015.00188>
- [42] Courtney, K.D., Corcoran, R.B. and Engelman, J.A. (2010) The PI3K Pathway as Drug Target in Human Cancer. *Journal of Clinical Oncology*, **28**, 1075-1083. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.3641>
- [43] Brana, I. and Siu, L.L. (2012) Clinical Development of Phosphatidylinositol 3-Kinase Inhibitors for Cancer Treatment. *BMC Medicine*, **10**, Article No. 161. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-10-161>
- [44] Sarbassov, D.D., Guertin, D.A., Ali, S.M., *et al.* (2005) Phosphorylation and Regulation of Akt/PKB by the Rictor-mTOR Complex. *Science*, **307**, 1098-1101. <https://doi.org/10.1126/science.1106148>