

DOI: 10.13376/j.cbbs/2022112

文章编号: 1004-0374(2022)08-1010-08

mTOR抑制剂在肾细胞癌中的应用及其耐药机制

谭志林, 车文安, 陈 巍*

(深圳大学第一附属医院, 深圳市第二人民医院, 深圳 518036)

摘要: 肾细胞癌 (renal cell carcinoma, RCC) 对传统的化疗和放疗普遍耐受, 靶向疗法的出现为 RCC 患者提供了一种新的治疗方案。哺乳动物雷帕霉素靶蛋白 (mammalian target of rapamycin, mTOR) 形成两种多亚基复合物: mTOR 复合物 1 (mTOR complex 1, mTORC1) 和 mTOR 复合物 2 (mTOR complex 2, mTORC2), 其参与的 PI3K/Akt/mTOR 通路在细胞生长和代谢中起重要作用。许多肿瘤中都有 mTOR 信号通路的改变, 肾细胞癌中也常出现该通路的异常激活, 因此 mTOR 是治疗晚期肾细胞癌的重要靶点。目前针对肾细胞癌存在以 mTOR 为靶点的几类 mTOR 抑制剂, 但这些药物的使用常有耐药现象发生。该文综述了肾细胞癌中 PI3K/Akt/mTOR 通路的改变, 以及 mTOR 抑制剂的发展和相应的耐药机制, 可为肾细胞癌患者用药提供一定参考, 促进相关通路的药物研发。

关键词: 肾细胞癌; PI3K/Akt/mTOR 通路; mTOR 抑制剂; 靶向治疗

中图分类号: R737.11; R966 **文献标志码:** A

Application and resistant mechanism of mTOR inhibitor in renal cell carcinoma

TAN Zhi-Lin, CHE Wen-An, CHEN Wei*

(First Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen Second People's Hospital, Shenzhen 518036, China)

Abstract: Renal cell carcinoma is generally resistant to conventional chemotherapy and radiotherapy, but the emergence of targeted therapies offers a new treatment option for patients with RCC. mTOR (mammalian target of rapamycin) proteins form two multisubunit complexes: the mTOR complex 1(mTORC1) and mTOR complex 2 (mTORC2), which are involved in the PI3K/Akt/mTOR pathway and play vital roles in cell growth and metabolism. Alterations in the mTOR signaling pathway occur in many tumors, and abnormal activation of this pathway is also common in renal cell carcinoma. Therefore, mTOR is a vital target for the treatment of advanced renal cell carcinoma. Several mTOR inhibitors that target mTOR are currently used in renal cell carcinoma, but the use of these drugs often results in resistance. Therefore, this article reviews the changes of PI3K/Akt/mTOR pathway in renal cell carcinoma, as well as the development of mTOR inhibitors and corresponding mechanisms of drug resistance, which can provide some reference for the medication of patients with renal cell carcinoma and promote the drug development targeting related pathways.

Key words: renal cell carcinoma; PI3K/Akt/mTOR signal pathway; mTOR inhibitors; targeted therapy

肾细胞癌起源于肾实质泌尿小管上皮细胞, 是泌尿系统常见恶性肿瘤之一^[1]。肾细胞癌可因遗传或后天原因而引起, 约 3% 的病例有家族史^[2]。遗传性肾细胞癌中最常见的异常基因是位于 3 号染色体短臂的 Von Hippel-Lindau (VHL), 该基因突变有 70% 的致癌风险^[2]。导致肾细胞癌的常见后天因素包括酒精、吸烟史、肥胖、高血压和药物等^[3]。根

据来源部位的不同, 肾细胞癌可分为透明细胞癌、乳头状细胞癌、嫌色细胞癌等, 其中肾透明细胞癌

收稿日期: 2021-12-30; 修回日期: 2022-02-28

基金项目: 国家重点研发计划(2019YFA0906000)

*通信作者: E-mail: jessie_chenwei@163.com, Tel: 18025481546

(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC) 占比最大, 约 70%^[4]。

对于 RCC 早期患者来说, 手术是主要治疗手段, 进行根治性手术后通常具有良好的预后^[5]。全身治疗是转移性肾细胞癌 (metastatic renal cell carcinoma, mRCC) 患者的主要治疗方法^[6]。RCC 对化学疗法和放射疗法缺乏敏感性, 这推动了新的治疗方案的研发。靶向治疗的发展, 包括酪氨酸激酶抑制剂和 mTOR 抑制剂, 是 RCC 治疗的重大突破^[7]。新的靶向疗法在临床试验中显示出更长的总生存期 (overall survival, OS) 和无进展生存期 (progression free survival, PFS), 并在临床实践中被证明是有效的^[8]。使用表皮生长因子受体酪氨酸激酶抑制剂可显著延长 mRCC 患者的 OS^[9]。但是, 该药物也无法持久有效, 因为肿瘤的生长变得越来越不依赖血管内皮生长因子, 患者疾病最终会继续发展^[10]。因此, mTOR 抑制剂开始发展并应用。替西罗莫司 (Temsirrolimus) 和依维莫司 (Everolimus) 是雷帕霉素衍生物, 属第一代 mTOR 抑制剂, 已由美国食品和药物管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 分别于 2007 年和 2009 年批准用于临床治疗晚期肾细胞癌, 但患者耐药时常发生^[11-13]。为弥补第一代的不足, 第二、三代 mTOR 抑制剂相继问世。本文将阐述 mTOR 信号通路在肾细胞癌发生中的作用, 以及 mTOR 抑制剂在肾细胞癌中的应用。

1 mTOR参与生理调控

mTOR 是高度保守的丝氨酸 / 苏氨酸蛋白激酶, 其形成两种结构和功能不同的复合物, 分别为 mTORC1 和 mTORC2。两种复合物的区别在于其辅助蛋白, 它们对雷帕霉素的敏感性不同并有独特的底物和功能。mTORC1 由 mTOR、Raptor、mLST8 三种核心成分以及两种抑制性亚基 PRAS40 和 Deptor 组成, 而 mTORC2 的主要成分是 mTOR、mLST8、Rictor、Deptor、mSIN1 和 Protor1/2^[14]。mTORC1 和 mTORC2 在细胞中具有不同的信号传递作用。mTORC1 整合了有关营养和环境状态的信息, 以调节细胞中合成与分解代谢的平衡, 而 mTORC2 则主要调控细胞骨架重塑和激活多种促进细胞生长的通路^[15]。

mTOR 通路受多种细胞信号的调节, 包括有丝分裂生长因子、胰岛素、营养物质、细胞能量水平以及缺氧等应激状态。生长因子和胰岛素等通过激活 PI3K/Akt 来调节 mTORC1 信号, 从而逆转 TSC1/TSC2 复合物和 PRAS40 对 mTORC1 信号的抑制作

用^[16]。正常条件下, mTOR 被激活继而磷酸化 S6K1 和 4EBP1。氨基酸缺乏会影响 mTOR 的活化, 导致 S6K1 和 4EBP1 快速去磷酸化^[17]。细胞能量状态也影响到 mTOR 通路。在能量缺乏, 即 ATP 水平低的情况下, AMP 活化蛋白激酶 (AMP-activated protein kinase, AMPK) 通过磷酸化 TSC2 来抑制 mTORC1 的活性。AMPK 由肝激酶 B1 激活, 其通过磷酸化活化环提高 AMPK 激酶活性^[18]。另外, 细胞缺氧也会影响 mTOR 通路的激活, 在缺氧状态下, 细胞会诱导 REDD1 表达来抑制 mTORC1 的活性^[19]。

2 mTOR通路变化与肾细胞癌的发生发展

PI3K/Akt/mTOR 信号通路激活会抑制 p27 表达、增加周期蛋白依赖性激酶和周期蛋白表达, 进而加速细胞增殖。PI3K/Akt/mTOR 信号通路通过上调 S 期激酶相关蛋白 2 表达来激活 mTORC2, 导致 p27 蛋白水平降低。p27 是细胞周期抑制蛋白, 该蛋白水平下降会促进细胞 G₁ 期进展、加速 RCC 细胞分裂, 发挥促进细胞增殖的作用^[20]。

相关研究表明, 抑制 PI3K/Akt/mTOR 通路可以激活线粒体凋亡过程^[21]。Bcl-2 蛋白家族与线粒体凋亡通路密切相关, 是改变线粒体内膜通透性的重要调控因子。根据在细胞凋亡过程中发挥的不同作用, Bcl-2 蛋白家族可以分为两类: 一类促进细胞凋亡 (如 Bax), 另一类抑制细胞凋亡 (如 Bcl-2)^[22]。PI3K/Akt/mTOR 通路的激活可下调 Bax 表达、上调 Bcl-2 表达, 最终抑制细胞凋亡^[21]。

mTOR 的激活导致肿瘤血管生成增加^[23]。mTOR 影响内皮细胞增殖、迁移等, 它还调节血管内皮生长因子的产生。抑制 mTOR 激活使得血管生成减少, 并可诱导肿瘤内血栓形成, 从而抑制肿瘤生长^[24]。

肿瘤的侵袭和转移与细胞外基质的降解紧密相关, 而基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMPs) 是降解细胞外基质的重要酶类。在 PI3K/Akt/mTOR 信号通路中, 活化的 Akt 能够增加核转录因子 (nuclear factor-kappa B, NF- κ B) 的转录活性, 使 MMP-2、MMP-9 水平增加^[25-26]。MMP-2 表达增加更有可能出现淋巴结转移, 并与 RCC 患者疾病快速进展和不良预后相关^[27]。MMP-9 的表达增加或活性升高会降低肿瘤细胞之间的黏附作用、增加细胞侵袭能力, 并促进多种人类癌症的发展^[28]。在 RCC 中, 抑制 PI3K 或 Akt 后, MMP-2、MMP-9 水平明显降低, 说明 PI3K/Akt/mTOR 信号通路影响 MMP-2、MMP-9 的激活和 RCC 的侵袭能力^[29-30]。

总之, PI3K/Akt/mTOR 通路的激活通过促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、促进血管生成和促进肿瘤细胞的侵袭等影响肾细胞癌的发生和发展。

3 mTOR抑制剂在肾细胞癌中的应用

3.1 第一代mTOR抑制剂

第一代 mTOR 抑制剂包括雷帕霉素及其衍生物。雷帕霉素属大环内酯类抗生素,最初从复活节岛上土壤里的细菌中纯化得到^[31]。有早期证据表明雷帕霉素具有抑制肿瘤细胞生长的作用,但直到 20 世纪 90 年代末才对其进行了广泛的试验^[32]。依维莫司和替西罗莫司等都是雷帕霉素衍生物,在各种异种移植肿瘤中表现出抗癌特性^[33]。它们的作用机制基本上是相同的——先与 FKBP12 蛋白(12kDa FK506-binding protein) 结合形成复合物,再结合至 mTOR 的 FRB 结构域从而改变其构象^[34]。这使得 mTOR 和 Raptor 之间的相互作用降低,从而导致 mTORC1 活性下调。由于改善了药代动力学特性并减少了免疫抑制作用,雷帕霉素衍生物比雷帕霉素具有更好的药理学性质^[35]。雷帕霉素衍生物对 mTORC1 有相似的抑制作用,但实际应用效果并不一致,这可能与它们的药代动力学特性有关。

依维莫司和替西罗莫司在临床上用于治疗晚期肾细胞癌。依维莫司已被批准为酪氨酸激酶抑制剂治疗失败后的二线治疗药物,对一线靶向治疗失败的患者具有重要意义。自从 20 世纪 90 年代后期发现替西罗莫司之后,它在临床中的抗癌潜力得到了证实,现在主要被用于一线治疗预后不良的 RCC 患者^[36]。依维莫司和替西罗莫司具有不同的药代动力学特性。替西罗莫司是一种前体药物,需在体内转换为它的活性代谢物——西罗莫司,其半衰期约为 13 h。依维莫司也可在肝脏中代谢,但其活性代谢产物不少于 4 种,且半衰期较长,约为 26 h。药代动力学的差异可能部分解释了功效的不一。依维莫司的半衰期较长,即使在停药后也能持续抑制 mTOR 的活性,与替西罗莫司相比,其在 OS 方面有更大的优势^[37]。

3.2 第二代mTOR抑制剂

雷帕霉素及其衍生物不能完全抑制 mTORC1 底物的磷酸化,也会因为 mTORC1 或 mTORC2 介导的 Akt 反馈激活而发生耐药^[38-39]。第一代 mTOR 抑制剂的不足促使了可同时靶向 mTORC1 和 mTORC2 的药物研发,因此第二、三代 mTOR 抑制剂相继产生。第二代 mTOR 抑制剂包括 ATP 竞争性 mTOR

抑制剂和 PI3K/mTOR 双重抑制剂。两类 mTOR 抑制剂具有不同的结构,但它们都可以直接作用于 mTOR 或 PI3K 的 ATP 结合位点,从而产生竞争性抑制作用^[40]。ATP 竞争性 mTOR 抑制剂对 mTOR 具有高度选择性,可以同时抑制 mTORC1 和 mTORC2,因此也被称为 mTORC1/mTORC2 双重抑制剂或选择性 mTOR 激酶抑制剂。有研究结果表明,ATP 竞争性 mTOR 抑制剂在体内外抑制 RCC 细胞生长方面均明显优于第一代抑制剂替西罗莫司^[41-43]。尽管抑制两种 mTOR 复合物活性的效率很高,但 ATP 竞争性 mTOR 抑制剂在临床实践中仍然效果不佳,副作用大。为保护患者,ATP 竞争性 mTOR 抑制剂的二期临床试验被提前终止,且在最终的 OS 分析中,第一代 mTOR 抑制剂依维莫司优于 ATP 竞争性 mTOR 抑制剂^[44]。

mTOR 与 PI3K 关系密切,专门靶向 mTOR 的抑制剂会因为反馈激活 PI3K/Akt 从而发生耐药,促使了 PI3K/mTOR 双重抑制剂的发展^[16,45-47]。PI3K 和 mTOR 的结构相似性是开发 PI3K/mTOR 双重抑制剂的基础。这类药物作用于 PI3K 的 p110 α 、 β 和 γ 亚基,以及 mTORC1 和 mTORC2 的 ATP 结合位点,可完全抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路^[48]。研究结果显示,可同时靶向 PI3K 和 mTOR 位点的 PI3K/mTOR 双重抑制剂较单一特异性靶向 mTORC1 或 PI3K 的抑制剂在抑制各种癌细胞生长方面具有一定优势^[49],其在 RCC 中也能有效地抑制癌细胞的生长^[50]。但由于毒性大、药效差,PI3K/mTOR 双重抑制剂的 Ib 期临床试验提前停止,这限制了 PI3K/mTOR 双重抑制剂在 RCC 中的效力评估^[51]。

3.3 第三代mTOR抑制剂

有报道表明,没有接受过治疗的癌症患者可能因为携带了 mTOR 突变使得他们对第一、二代 mTOR 抑制剂耐药,这促进了第三代 mTOR 抑制剂 RapaLink-1 的研制^[52]。RapaLink-1 是第一代和第二代 mTOR 抑制剂的组合,它包括 ATP 抑制剂部分和雷帕霉素衍生物部分。由于雷帕霉素衍生物部分的 mTOR 靶向特性,该药物可以富集 mTOR 并达到局部高浓度状态。当雷帕霉素衍生物部分与 mTOR 结合时,ATP 抑制剂部分可以适当地与 ATP 结合位点相互作用^[53]。它同时靶向 mTOR 上的雷帕霉素和 ATP 两个位点,可以克服前两代 mTOR 抑制剂的耐药机制。与第一代抑制剂相比,RapaLink-1 对舒尼替尼耐药的 RCC 细胞的增殖、迁移、侵袭有更显著的抑制作用^[54]。也有研究表明

RapaLink-1 能够有效克服肾细胞癌中一代和二代 mTOR 抑制剂的耐药情况^[52]。另外, RapaLink-1 不仅抑制了 mTOR 信号通路, 还抑制了 MAPK 信号通路、ErbB 信号通路和 ABC 转运蛋白的一部分, 这些信号通路与多药耐药有关^[54]。因此, 应用 RapaLink-1 治疗 RCC 的早期临床试验是值得期待的。表 1 总结了 mTOR 抑制剂的分类、作用位点等情况。

4 mTOR抑制剂的耐药机制

4.1 信号通路反馈性激活

由于 mTORC1 被抑制, 雷帕霉素衍生物治疗 RCC 时会有 Akt 信号转导通路的反馈性激活。mTORC1 对胰岛素样生长因子 -I 受体 (insulin-like growth factor-I receptor, IGF-IR) 有抑制作用, 雷帕霉素衍生物遏制 mTORC1 从而缓解了 IGF-IR 被抑制的状态, 介导了下游 PI3K/Akt 通路的负反馈激活^[16]。IGF-IR 激活 PI3K 受胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate 1, IRS1) 水平的影响。mTORC1 及其底物 S6K1 通过抑制 IRS1 的丝氨酸磷酸化向胰岛素和胰岛素样生长因子 -I (insulin-like growth factor-I, IGF-I) 信号网络提供负反馈^[55]。雷帕霉素衍生物抑制 mTORC1 后会增加 IRS1 蛋白水平并通过胰岛素 /IGF-IR 信号激活 PI3K/Akt^[45]。生长因子受体结合蛋白 10 (growth factor receptor bound protein 10, Grb10) 也会影响 PI3K 的激活^[46]。Grb10 是一种衔接蛋白, 可抑制由胰岛素或 IGF-I 介导的信号转导。mTORC1 磷酸化并稳定 Grb10, 从而导致 PI3K/Akt 信号转导的反馈抑制^[16], 而 mTORC1 失活则去除了 Grb10 对 PI3K 的这种抑制作用。另外, 第一代抑制剂主要是抑制 mTORC1, 进而抑制其下游 S6K1 的激活。由于 S6K1 可以磷酸化 Rictor 从而影响 mTORC2 功能, 因此雷帕霉素衍生物对 mTORC1/S6K1 的抑制最终会导致 mTORC2 的激活, 进而促使 Akt 的激活^[47]。雷帕霉素衍生物还通过不同的机制诱导 ERK 途径激活。ERK 激活可能是由 PI3K 介导的 RAC/PAK1 诱导激活, 继而增强

了对 RAF 的刺激, 促进了 MEK/ERK 过度激活^[56]。

在不同的癌症模型的研究中均发现, mTORC1/2 的抑制会促进整合素 /黏着斑激酶 (focal adhesion kinase, FAK) 介导的黏附体的重组, 从而诱导 IGFR/IR 依赖的 PI3K 激活和 Akt 磷酸化^[57]。Akt 下游通路众多, 因此 Akt 的激活可能是 ATP 竞争性 mTOR 抑制剂临床试验结果不佳的原因之一。

即便同时靶向 PI3K/mTOR 也会因为其他通路激活而发生耐药。不同种 PI3K/mTOR 双重抑制剂处理癌细胞都发现有 ERK 过度活化的现象^[58-59]。研究证明 PI3K/mTOR 双重抑制剂通过影响 Grb10 导致 RAF/MEK/ERK 的激活^[60-61]。磷酸化 Grb10 会增强它抑制胰岛素 /IGF 信号转导的能力, 从而限制了 MEK/ERK 的激活。Grb10 抑制胰岛素 /IGF 的能力会被雷帕霉素部分下调, 而被 PI3K/mTOR 双重抑制剂完全去除, 所以会诱导 MEK/ERK 的激活^[60-61]。

4.2 mTOR突变

除补偿性信号通路的激活外, mTOR 突变等也能导致 mTOR 抑制剂耐药发生。基因突变可能会影响靶向该基因编码蛋白的药物敏感性。超过 30 个 mTOR 的突变已在人类癌症中报道^[62-63]。突变不会影响 mTOR 复合物的组装, 但会降低 mTOR 与 Deptor 的结合, 而后者是 mTOR 激酶活性的内源性阻遏物^[64]。因此, 突变可以激活 mTORC1 或 mTORC2, 从而影响不同下游靶标的磷酸化状态。

4.3 细胞代谢

致癌信号和细胞代谢改变在癌细胞中是相互关联的。mTORC1 和 mTORC2 均参与调节葡萄糖、氨基酸、脂质和核苷酸的代谢^[65]。癌细胞的代谢特点和正常细胞有明显的不同。在供氧充足的情况下, 正常细胞的葡萄糖经三羧酸循环由线粒体氧化磷酸化产生 ATP, 而癌细胞中葡萄糖向乳酸转换。癌细胞的这种代谢特点称为“Warburg 效应”^[66]。该特点造成肿瘤微环境局部的 PH 值偏低。实验表明在体外将癌细胞置于低 pH 的环境会显著降低雷帕霉素的抗增殖作用。与单独药物治疗相比, 碳酸氢钠与雷帕霉素的组合使用使得癌细胞增殖减少, 并且

表1 mTOR抑制剂的分类

药物类别	代次	作用位点	代表性药物
雷帕霉素及其衍生物	第一代	mTORC1	雷帕霉素、依维莫司、替西罗莫司
ATP竞争性mTOR抑制剂	第二代	mTORC1/C2	Torin、AZD ₂₀₁₄ 、AZD ₈₀₅₅
PI3K/mTOR双重抑制剂	第二代	PI3K、mTORC1/C2	PKI-587、INK-128、GDC-0980
新型mTOR抑制剂	第三代	mTORC1/C2	RapaLink-1

肿瘤坏死和癌细胞凋亡增加。这些结果说明了雷帕霉素在酸性条件下的无效性^[67]。该发现进一步证实了将碳酸氢钠与雷帕霉素结合可改善其抗癌作用的潜力,也说明了肿瘤细胞的代谢特征可在一定程度上影响药物的使用效果。

4.4 表观遗传学

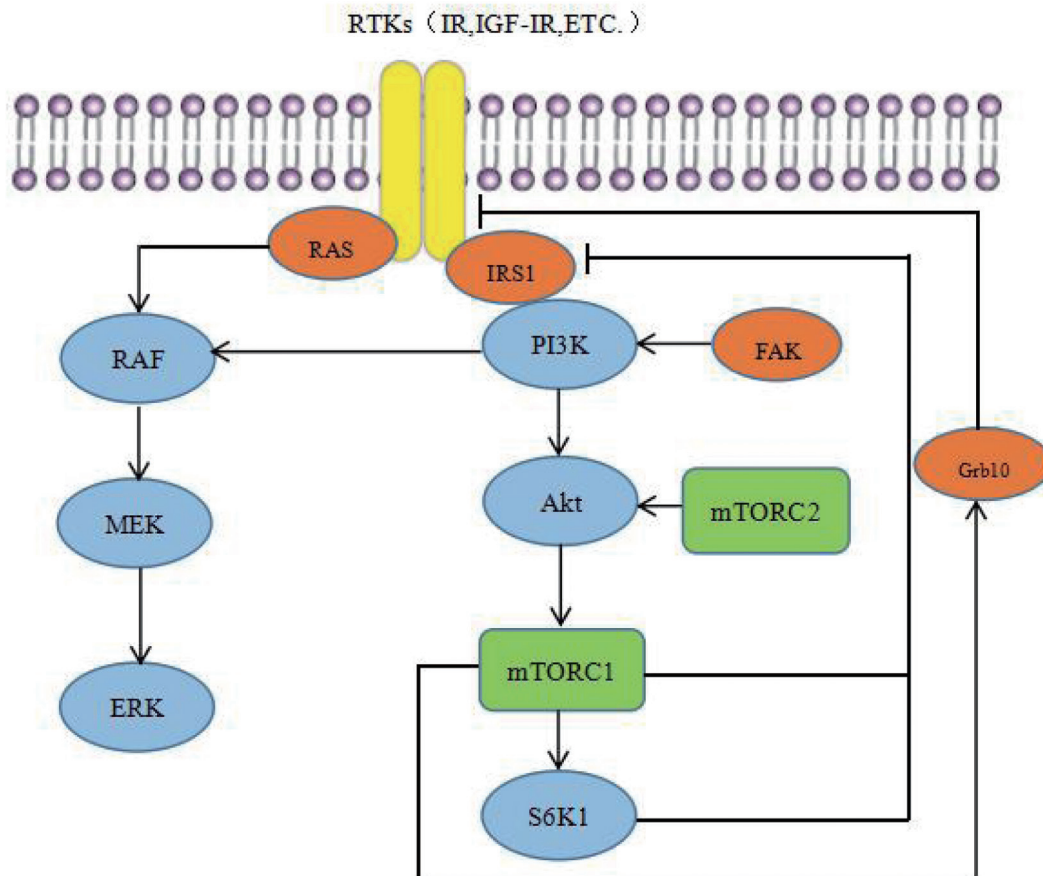
mTOR 抑制剂在肾细胞癌中发生耐药,表观遗传调控可能也在其中发挥作用。组蛋白修饰是表观遗传修饰的主要方式之一,其中组蛋白乙酰化在调节基因活性中至关重要。组蛋白的乙酰化由组蛋白乙酰基转移酶和组蛋白去乙酰化酶共同催化调节。有实验建立过 PI3K/mTOR 双重抑制剂耐药的 RCC 细胞,但停药后发现细胞的耐药性逐渐失去,从而发现该耐药是可逆的。进一步使用组蛋白去乙酰化

酶抑制剂,部分抑制了其耐药,即组蛋白乙酰化状态对维持药物敏感有一定作用,该实验支持了表观遗传机制的存在^[68]。

总的来说,靶向 mTOR 的疗法在肾细胞癌中发挥了重大作用,但信号通路的反馈激活、mTOR 的突变、细胞代谢的改变和表观遗传调控等常常带来耐药性的发生(图 1)。为解决耐药性,靶向更多位点的抑制剂以及联合用药是现在常用的试验手段。

5 未来展望

在过去的几十年里,mTOR 相关通路在肿瘤发生中的作用研究取得了重大进展。PI3K/Akt/mTOR 信号通路在很多癌症中过度激活,mTOR 被认为是治疗癌症的可靠靶点,这使得许多新的 mTOR 抑制



图注:信号分子与胰岛素受体(IR)、胰岛素样生长因子-I受体(IGF-IR)等受体酪氨酸激酶(RTK)结合后可激活IRS1、RAS蛋白。IRS1的活化可以激活其下游PI3K/Akt/mTOR通路,而RAS活化与RAF/MEK/ERK通路激活有关。mTORC1或S6K1的激活会抑制IRS1的活化,进而对PI3K/Akt/mTOR通路产生负反馈抑制作用。另外,mTORC1的激活会促进Grb10的活化。Grb10可通过遏制PI3K的激活来抑制其下游Akt及mTOR的活化,也能抑制胰岛素/IGF信号转导,从而限制MEK/ERK的激活。同时抑制mTORC1和mTORC2可促进整合素/FAK介导的黏附体的重组,进而诱导PI3K活化和Akt磷酸化。PI3K的激活会通过一系列反应诱导RAF的活化,进而影响下游的MEK/ERK通路的激活。

图1 PI3K/Akt/mTOR通路及相关负反馈信号通路

剂被研发。mTOR 抑制剂在治疗晚期 RCC 中发挥重大作用, 其可显著延长患者无进展生存期。但使用 mTOR 抑制剂治疗 RCC 患者的过程中也暴露出一些问题。mTOR 抑制剂使用的主要限制因素包括: 一是容易发生耐药, 二是缺乏可以预测肿瘤疗效的生物标志物。因此, 未来的关键目标是开发出选择性的 mTOR 抑制剂以提高药物的抗肿瘤活性并减少毒副作用。另外, 标志物的出现将大大提高用药的准确性和安全性, 所以找到可识别反应的预测性生物标志物也是未来的一个努力方向。

[参 考 文 献]

- [1] 刘宗超, 李哲轩, 张阳, 等. 2020全球癌症统计报告解读. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2021, 7: 1-14
- [2] Maher ER. Hereditary renal cell carcinoma syndromes: diagnosis, surveillance and management. *World J Urol*, 2018, 36: 1891-8
- [3] Padala SA, Barsouk A, Thandra KC, et al. Epidemiology of renal cell carcinoma. *World J Oncol*, 2020, 11: 79-87
- [4] Cimadamore A, Cheng L, Scarpelli M, et al. Towards a new WHO classification of renal cell tumor: what the clinician needs to know—a narrative review. *Transl Androl Urol*, 2021, 10: 1506-20
- [5] Gray RE, Harris GT. Renal cell carcinoma: diagnosis and management. *Am Fam Physician*, 2019, 99: 179-84
- [6] Wiechno P, Kucharz J, Sadowska M, et al. Contemporary treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Med Oncol*, 2018, 35: 156
- [7] Pontes O, Oliveira-Pinto S, Baltazar F, et al. Renal cell carcinoma therapy: current and new drug candidates. *Drug Discov Today*, 2022, 27: 304-14
- [8] Hudes GR. Targeting mTOR in renal cell carcinoma. *Cancer*, 2009, 115: 2313-20
- [9] Tegos T, Tegos K, Dimitriadou A, et al. Current and emerging first-line systemic therapies in metastatic clear-cell renal cell carcinoma. *J Buon*, 2019, 24: 1340-53
- [10] Mikami S, Mizuno R, Kosaka T, et al. Significance of tumor microenvironment in acquiring resistance to vascular endothelial growth factor-tyrosine kinase inhibitor and recent advance of systemic treatment of clear cell renal cell carcinoma. *Pathol Int*, 2020, 70: 712-23
- [11] Kwitkowski VE, Prowell TM, Ibrahim A, et al. FDA approval summary: temsirolimus as treatment for advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*, 2010, 15: 428-35
- [12] Anandappa G, Hollingdale A, Eisen T. Everolimus - a new approach in the treatment of renal cell carcinoma. *Cancer Manag Res*, 2010, 2: 61-70
- [13] Hamieh L, Choueiri TK, Ogórek B, et al. Mechanisms of acquired resistance to rapalogs in metastatic renal cell carcinoma. *PLoS Genet*, 2018, 14: e1007679
- [14] Popova NV, Jücker M. The role of mTOR signaling as a therapeutic target in cancer. *Int J Mol Sci*, 2021, 22: 1743
- [15] Liu GY, Sabatini DM. mTOR at the nexus of nutrition, growth, ageing and disease. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2020, 21: 183-203
- [16] Yoon MS. The role of mammalian target of Rapamycin (mTOR) in insulin signaling. *Nutrients*, 2017, 9: 1176
- [17] Takahara T, Amemiya Y, Sugiyama R, et al. Amino acid-dependent control of mTORC1 signaling: a variety of regulatory modes. *J Biomed Sci*, 2020, 27: 87
- [18] Lin SC, Hardie DG. AMPK: sensing glucose as well as cellular energy status. *Cell Metab*, 2018, 27: 299-313
- [19] Seong M, Lee J, Kang H. Hypoxia-induced regulation of mTOR signaling by miR-7 targeting REDD1. *J Cell Biochem*, 2019, 120: 4523-32
- [20] Shanmugasundaram K, Block K, Nayak BK, et al. PI3K regulation of the SKP-2/p27 axis through mTORC2. *Oncogene*, 2013, 32: 2027-36
- [21] Fulda S. Synthetic lethality by co-targeting mitochondrial apoptosis and PI3K/Akt/mTOR signaling. *Mitochondrion*, 2014, 19 Pt A: 85-7
- [22] Hafezi S, Rahmani M. Targeting BCL-2 in cancer: advances, challenges, and perspectives. *Cancers (Basel)*, 2021, 13: 1292
- [23] Draoui N, de Zeeuw P, Carmeliet P. Angiogenesis revisited from a metabolic perspective: role and therapeutic implications of endothelial cell metabolism. *Open Biol*, 2017, 7: 170219
- [24] Faes S, Santoro T, Demartines N, et al. Evolving significance and future relevance of anti-angiogenic activity of mTOR inhibitors in cancer therapy. *Cancers (Basel)*, 2017, 9: 152
- [25] Wang Y, Wu H, Wu X, et al. Interleukin 17A promotes gastric cancer invasiveness via NF- κ B mediated matrix metalloproteinases 2 and 9 expression. *PLoS One*, 2014, 9: e96678
- [26] Kim DH, Kim JY, Yu BP, et al. The activation of NF- κ B through Akt-induced FOXO1 phosphorylation during aging and its modulation by calorie restriction. *Biogerontology*, 2008, 9: 33-47
- [27] Roy R, Louis G, Loughlin KR, et al. Tumor-specific urinary matrix metalloproteinase fingerprinting: identification of high molecular weight urinary matrix metalloproteinase species. *Clin Cancer Res*, 2008, 14: 6610-7
- [28] Huang H. Matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) as a cancer biomarker and MMP-9 biosensors: recent advances. *Sensors (Basel)*, 2018, 18: 3249
- [29] Tang SW, Yang TC, Lin WC, et al. Nicotinamide N-methyltransferase induces cellular invasion through activating matrix metalloproteinase-2 expression in clear cell renal cell carcinoma cells. *Carcinogenesis*, 2011, 32: 138-45
- [30] Hung TW, Chen PN, Wu HC, et al. Kaempferol inhibits the invasion and migration of renal cancer cells through the downregulation of AKT and FAK pathways. *Int J Med Sci*, 2017, 14: 984-93
- [31] Sabatini DM. Twenty-five years of mTOR: uncovering the link from nutrients to growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017, 114: 11818-25
- [32] Teng QX, Ashar YV, Gupta P, et al. Revisiting mTOR

- inhibitors as anticancer agents. *Drug Discov Today*, 2019, 24: 2086-95
- [33] Martelli AM, Buontempo F, McCubrey JA. Drug discovery targeting the mTOR pathway. *Clin Sci (Lond)*, 2018, 132: 543-68
- [34] Chen Y, Zhou X. Research progress of mTOR inhibitors. *Eur J Med Chem*, 2020, 208: 112820
- [35] Guduru SKR, Arya P. Synthesis and biological evaluation of rapamycin-derived, next generation small molecules. *Medchemcomm*, 2018, 9: 27-43
- [36] Choueiri TK, Motzer RJ. Systemic therapy for metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med*, 2017, 376: 354-66
- [37] Patel SB, Stenehjem DD, Gill DM, et al. Everolimus versus temsirolimus in metastatic renal cell carcinoma after progression with previous systemic therapies. *Clin Genitourin Cancer*, 2016, 14: 153-9
- [38] Dibble CC, Asara JM, Manning BD. Characterization of Rictor phosphorylation sites reveals direct regulation of mTOR complex 2 by S6K1. *Mol Cell Biol*, 2009, 29: 5657-70
- [39] Xie J, Wang X, Proud CG. mTOR inhibitors in cancer therapy. *F1000Res*, 2016, 5: 2078
- [40] Murugan AK. mTOR: role in cancer, metastasis and drug resistance. *Semin Cancer Biol*, 2019, 59: 92-111
- [41] Zheng B, Mao JH, Qian L, et al. Pre-clinical evaluation of AZD-2014, a novel mTORC1/2 dual inhibitor, against renal cell carcinoma. *Cancer Lett*, 2015, 357: 468-75
- [42] Xiong Z, Zang Y, Zhong S, et al. The preclinical assessment of XL388, a mTOR kinase inhibitor, as a promising anti-renal cell carcinoma agent. *Oncotarget*, 2017, 8: 30151-61
- [43] Pan XD, Gu DH, Mao JH, et al. Concurrent inhibition of mTORC1 and mTORC2 by WYE-687 inhibits renal cell carcinoma cell growth *in vitro* and *in vivo*. *PLoS One*, 2017, 12: e0172555
- [44] Powles T, Wheeler M, Din O, et al. A randomised phase 2 study of AZD2014 versus everolimus in patients with VEGF-refractory metastatic clear cell renal cancer. *Eur Urol*, 2016, 69: 450-6
- [45] Harrington LS, Findlay GM, Gray A, et al. The TSC1-2 tumor suppressor controls insulin-PI3K signaling via regulation of IRS proteins. *J Cell Biol*, 2004, 166: 213-23
- [46] Wick KR, Werner ED, Langlais P, et al. Grb10 inhibits insulin-stimulated insulin receptor substrate (IRS)-phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling pathway by disrupting the association of IRS-1/IRS-2 with the insulin receptor. *J Biol Chem*, 2003, 278: 8460-7
- [47] Julien LA, Carriere A, Moreau J, et al. mTORC1-activated S6K1 phosphorylates Rictor on threonine 1135 and regulates mTORC2 signaling. *Mol Cell Biol*, 2010, 30: 908-21
- [48] Zaytseva YY, Valentino JD, Gulhati P, et al. mTOR inhibitors in cancer therapy. *Cancer Lett*, 2012, 319: 1-7
- [49] Heffron TP, Berry M, Castaneda G, et al. Identification of GNE-477, a potent and efficacious dual PI3K/mTOR inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett*, 2010, 20: 2408-11
- [50] Ye X, Ruan JW, Huang H, et al. PI3K-Akt-mTOR inhibition by GNE-477 inhibits renal cell carcinoma cell growth *in vitro* and *in vivo*. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12: 9489-99
- [51] Carlo MI, Molina AM, Lakhman Y, et al. A phase Ib study of BEZ235, a dual inhibitor of phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and mammalian target of Rapamycin (mTOR), in patients with advanced renal cell carcinoma. *Oncologist*, 2016, 21: 787-8
- [52] Rodrik-Outmezguine VS, Okaniwa M, Yao Z, et al. Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor. *Nature*, 2016, 534: 272-6
- [53] Tewari D, Patni P, Bishayee A, et al. Natural products targeting the PI3K-Akt-mTOR signaling pathway in cancer: a novel therapeutic strategy. *Semin Cancer Biol*, 2022, 80: 1-17
- [54] Kuroshima K, Yoshino H, Okamura S, et al. Potential new therapy of Rapalink-1, a new generation mammalian target of rapamycin inhibitor, against sunitinib-resistant renal cell carcinoma. *Cancer Sci*, 2020, 111: 1607-18
- [55] Ardestani A, Maedler K. mTORC1 and IRS1: another deadly kiss. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29: 737-9
- [56] Ebi H, Costa C, Faber AC, et al. PI3K regulates MEK/ERK signaling in breast cancer via the Rac-GEF, P-Rex1. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2013, 110: 21124-9
- [57] Yoon SO, Shin S, Karreth FA, et al. Focal adhesion- and IGF1R-dependent survival and migratory pathways mediate tumor resistance to mTORC1/2 inhibition. *Mol Cell*, 2017, 67: 512-27.e4
- [58] Rozengurt E, Soares HP, Sinnett-Smith J. Suppression of feedback loops mediated by PI3K/mTOR induces multiple overactivation of compensatory pathways: an unintended consequence leading to drug resistance. *Mol Cancer Ther*, 2014, 13: 2477-88
- [59] Soares HP, Ming M, Mellon M, et al. Dual PI3K/mTOR inhibitors induce rapid overactivation of the MEK/ERK pathway in human pancreatic cancer cells through suppression of mTORC2. *Mol Cancer Ther*, 2015, 14: 1014-23
- [60] Hsu PP, Kang SA, Rameseder J, et al. The mTOR-regulated phosphoproteome reveals a mechanism of mTORC1-mediated inhibition of growth factor signaling. *Science*, 2011, 332: 1317-22
- [61] Yu Y, Yoon SO, Poulgiannis G, et al. Phosphoproteomic analysis identifies Grb10 as an mTORC1 substrate that negatively regulates insulin signaling. *Science*, 2011, 332: 1322-6
- [62] Fan Q, Aksoy O, Wong RA, et al. A kinase inhibitor targeted to mTORC1 drives regression in glioblastoma. *Cancer Cell*, 2017, 31: 424-35
- [63] Grabiner BC, Nardi V, Birsoy K, et al. A diverse array of cancer-associated mTOR mutations are hyperactivating and can predict rapamycin sensitivity. *Cancer Discov*, 2014, 4: 554-63
- [64] Wälchli M, Berneiser K, Mangia F, et al. Regulation of human mTOR complexes by DEPTOR. *Elife*, 2021, 10: e70871
- [65] Mossmann D, Park S, Hall MN. mTOR signalling and

- cellular metabolism are mutual determinants in cancer. *Nat Rev Cancer*, 2018, 18: 744-57
- [66] Liu C, Jin Y, Fan Z. The mechanism of warburg effect-induced chemoresistance in cancer. *Front Oncol*, 2021, 11: 698023
- [67] Faes S, Duval AP, Planche A, et al. Acidic tumor microenvironment abrogates the efficacy of mTORC1 inhibitors. *Mol Cancer*, 2016, 15: 78
- [68] Earwaker P, Anderson C, Willenbrock F, et al. RAPTOR up-regulation contributes to resistance of renal cancer cells to PI3K-mTOR inhibition. *PLoS One*, 2018, 13: e0191890