

mTOR 信号传导通路相关蛋白与肿瘤治疗*

【作者】 曾波航** 刘贵红 江素华

广州医学院第二附属医院肿瘤科 (广州 510260)

【摘要】 哺乳动物雷帕霉素靶蛋白基因位于 1p36.2 上,其 mRNA 翻译后的蛋白质有 2549 个氨基酸残基,其分子结构复杂,分子质量为 289kDa。mTOR 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,通过调节细胞周期、蛋白质合成、细胞能量代谢等多种通路发挥重要的生理功能,在细胞增殖、生长、分化过程中起着中心调控点的作用。此外,mTOR 在肿瘤的形成、发展、转移过程中也起着重要作用。在一些肿瘤中可见 mTOR 通路的持续活动的现象。到目前为止,mTOR 抑制药作为靶向性抗肿瘤药物被有效地应用于肾癌及肝癌等治疗。因此,mTOR 信号通路的深入研究对肿瘤的靶向治疗具有重要意义。

【关键词】 mTOR 信号相关蛋白; mTOR 信号传导通路; mTOR 抑制药; 肿瘤治疗

【中图分类号】 R730

【文献标识码】 A

【文章编号】 1672-3384(2010)-06-0013-05

哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin,mTOR)是雷帕霉素发挥药理作用的结合点,可以整合氨基酸、能量、生长因子所激发的信号通路,参与基因转录、蛋白质翻译、核糖体生物合成和细胞凋亡等多项细胞功能^[1-3]。以往研究发现 mTOR 信号通路在调节肿瘤细胞增殖、生长、分化过程中也发挥着重要的作用,但其中许多作用机制尚不清楚^[1,6-14]。对 mTOR 信号通路的深入研究将为进一步了解细胞的生命活动规律,为肿瘤和相关代谢性疾病的治疗提供新的思路和方法。

1 mTOR 信号传导通路

1.1 mTOR 信号传导通路蛋白

mTOR 信号传导通路中所涉及的主要蛋白有:mTOR、raptor、rictor、GDL 蛋白、核糖体 S6 蛋白激酶(S6K)、真核细胞始动因子 4E 结合蛋白 1(4EBP1)、Akt(又称蛋白激酶 B;PKB)、磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)、细胞周期蛋白 D1、Rb 蛋白、低氧诱导因子-1(HIF-1)和血管内皮细胞生长因子(VEGF)、结节性硬化复合物 2(TSC2)和 TSC1、小 GTP 酶 Rheb、10 号染色体上缺失与张力蛋白同源

的磷酸酶基因(*PTEN*)等^[1-5]。

mTOR 信号传导途径中的蛋白质在肿瘤中的激活程度不同,且其中一些呈抑制性表现,如在多种肿瘤中发现 *PTEN* 基因为失活表现,*PTEN* 基因失活的小鼠经常导致多发性肿瘤的发生。Rheb 是一个高度保守蛋白,在数种肿瘤细胞中都有 Rheb 的异常表达,且异常表达的 Rheb 能引起鼠成纤维细胞的恶性转变^[2-4,9]。TSC1-TSC2 复合物也被认为是肿瘤抑制因子,在肿瘤组织中也呈异常表达^[9,15]。

1.2 mTOR 的上游信号传导通路

传统认为,mTOR 对细胞生长、分化、周期等多种生理功能的调控作用主要是通过 PI3K/Akt/mTOR 通路来实现,近期发现少数则通过非依赖 PI3K/Akt 通路来实现。

1.2.1 PI3K/Akt/mTOR 信号通路 PI3K/Akt/mTOR 信号通路对外源性生长因子,激素和营养物质(ATP、葡萄糖、氨基酸)等多种信号敏感^[1-7]。跨膜的酪氨酸激酶受体与细胞外生长因子配体结合后,酪氨酸残基被磷酸化而激活,再激活 PI3K,活化的 PI3K 在细胞膜上吸引并磷酸化 Akt,完全激

* 广州市教育局科技项目(编号:穗教科[2006]61035);广东省医学科研基金项目(项目编号:A2010248)

** 作者简介:博士,主任医师,研究方向:肿瘤靶向治疗

活 Akt。活化的 Akt 再直接磷酸化 mTOR,活化的 mTOR 作用于下游的底物^[1-3]。雷帕霉素与 FKBP 结合的复合物再结合 mTOR 的 FRB 域,抑制 mTOR 的活性,使这种信号不能下传。

在正常情况下 TSC-1/TSC-2 复合物通过 Rheb 抑制 mTOR 的功能。当 Akt 活化后,磷酸化 TSC-2 抑制 TSC-1/TSC-2 复合物的形成,解除了对 Rheb 的抑制作用,使得 mTOR 被激活^[9]。PTEN 也是 PI3K/Akt/mTOR 通路的负调控因子,可逆转 PI3K 所催化的反应,PTEN 缺失,突变和超甲基化会导致 Akt 的磷酸化,从而激活细胞生长和扩增,这种情况能被雷帕霉素及其衍生物阻断。

此外在调节胰岛素介导的代谢过程中,PI3K 在 IRS 蛋白的下游有一重要作用区域,在与 IRS 结合中,PI3K 能促使 Akt 的活化,Akt 参与调节复杂的生物过程,包括通过调节各种激酶完成葡萄糖的转运,糖原和蛋白质的合成^[16-17]。在涉及到 EGFR 转活和 PI3K/ERK1/2/mTOR-S6K-1 通路的机制形成胰岛素抵抗中 Ang II 发挥了重要作用^[16]。

1.2.2 非依赖 PI3K/Akt 通路 研究表明在哺乳动物细胞系中,氨基酸的代谢调节不是通过传统的 PI3K/Akt/mTOR 通路来实现的,而是直接通过 LKB1/AMPK/mTOR 通路来调节。当细胞中 ATP/ADP 比率下降时,在缺乏能量的细胞内,AMPK 可以直接磷酸化并提高 TSC-2 的活性,促进 TSC-1/TSC-2 复合物形成,从而通过调节 Rheb 酶间接抑制 mTOR 通路^[18-19]。

1.3 mTOR 的下游信号传导通路

mTOR 由于其羧基末端与 PI3K 催化区高度同源,被认为是 PDK 相关的蛋白激酶家族成员。mTOR 可随后磷酸化它的两个下游分子,即翻译抑制分子 4EBP1 和核糖体蛋白 S6K1^[20]。

4EBP1 的 mRNA 中含有从 DNA 转录得到的遗传信息,是蛋白质生物合成的模板。mTOR 信号通路通过磷酸化 4EBP1,使 eIF-4E 与其解离并活化,从而降低了 4EBP1 对 eIF-4E 依赖的翻译起始的抑制作用。4EBP1 与 eIF-4E 的解离,在活化一些位

于 5'-UTR 区特殊的调控元件起着重要的作用,如 c-myc, cyclin D1 以及鸟氨酸脱羧酶。相反,当生长因子或营养素缺乏,或者有 mTOR 抑制物存在时,4EBP1 去磷酸化,并与 eIF-4E 结合从而抑制翻译起始^[21]。

S6K1 是一种丝/苏氨酸蛋白激酶,能够磷酸化核糖体 S6 蛋白,后者提高 5'端含有寡聚嘧啶(5'TOP)的 mRNA 的翻译效率。S6K1 在多种人类肿瘤中呈过表达,S6K1 高表达的肿瘤预后差。mTOR 通过疏水模序上 Thr389 的磷酸化可使 S6K1 磷酸化,形成有活性的蛋白质即 P-S6K1,P-S6K1 使核糖体 40S 小亚基 S6 蛋白磷酸化,使 40S 小亚基参与活跃的多核糖体翻译,对含 5'TOP mRNA 的翻译起始起上调作用。5'TOP mRNA 占细胞总 mRNA 的 20%,但是编码的主要是核糖体蛋白—翻译装置,所以对于细胞周期来说非常重要^[22,23]。S6K1 的活化状态 P-S6K1 能代表 mTOR 信号通路的活化。且 P-S6K1 与肺癌细胞株对雷帕霉素敏感性存在相关性,P-S6K1 在大肠癌中可作为评估 PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路的活化,同时认为 P-S6K1 可以作为预测雷帕霉素抑制肿瘤疗效的敏感指标^[24]。mTOR 的特异性抑制药雷帕霉素能够引起 S6K1 的脱磷酸化,使得 S6K1 在体内失活。

2 mTOR 信号通路相关蛋白与肿瘤的关系

一般认为 mTOR 在正常组织细胞中呈低度表达,而在大多恶性肿瘤中呈异常过表达,异常过表达的 mTOR 在肿瘤的发生、发展中起重要作用,且与肿瘤的临床病理特征具有一定的相关性^[11]。近年来,很多关于雷帕霉素及其衍生物如 CCI-779、RAD-001 的作用研究,向我们展示了 mTOR 信号通路在肿瘤发生发展中所起的重要作用。与肿瘤密切相关的多项细胞功能如细胞增殖、细胞周期、蛋白合成、细胞迁移等均受控于 mTOR 的调节。现已发现许多肿瘤如乳腺癌、前列腺癌、肺癌中都有 mTOR 信号通路的调节异常。PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路是近年来靶向生物治疗研究的一个热点,在乳腺癌、肝癌、结肠癌、卵巢癌、白血病、肺癌、

肾癌等均有报道^[1,11-13]。

2.1 PI3K/Akt/mTOR 通路的过度激活

随着研究的不断深入,PI3K/Akt/mTOR 信号通路在多种常见肿瘤如乳腺癌、结直肠癌、前列腺癌、卵巢癌、肝癌、肺癌及淋巴瘤等的发生发展中显现出日益重要的作用,并为肿瘤的治疗提供了新的靶点。PI3K 是一个酯酶,当细胞受生长因子等刺激因子刺激后,细胞内 PI3K 活化,进而磷酸化其底物 3,4-二磷酸磷脂酰肌醇(PIP2)使其转化为 3,4,5-三磷酸磷脂酰肌醇(PIP3)^[23]。Akt 通过血小板-白细胞 C 激酶同源区和 PIP3 结合,并通过磷脂酰肌醇依赖性激酶 1,2(PDK1、PDK2)使第 308 位上的苏氨酸位点(Thr308)和第 473 位上的丝氨酸位点(Ser473)磷酸化而被激活^[24]。活化的 PI3K/Akt 可能通过 TSC1/2 复合物进一步激活其下游分子 mTOR^[25]。

PI3K/Akt/mTOR 被认为是蛋白质合成的主要信号调节通路,参与细胞增殖、分化、迁移等调节。PI3K/Akt/mTOR 信号传导通路活化可以抑制多种刺激诱发的细胞凋亡,促进细胞周期进展,从而促进细胞的存活和增殖,同时参与血管形成,在肿瘤的形成中扮演重要角色,并参与肿瘤的侵袭和转移^[26-34]。具体表现为:①抑制细胞凋亡、促进细胞存活。Akt 可调控多个与细胞凋亡有关的家族从而抑制细胞凋亡。②促进细胞周期运行。PI3K 可通过 Akt、mTOR 将有丝分裂信号传递给 S6K1,使细胞周期主要蛋白如细胞周期蛋白的翻译上调,促进 G₁ 期进展,使细胞周期加速。③促进血管形成。低氧及其他因素如胰岛素、生长因子可诱导低氧诱导因子 1 α (HIF-1 α) 的表达,进而导致其下游血管内皮生长因子-A(VEGFA)等血管形成基因的转录,使内皮细胞迁移形成新生血管,增加肿瘤细胞的血液供应。在乳腺癌研究中发现,ErbB2 信号通过 HIF-1 α 诱导 VEGF-A 基因转录依赖于 PI3K/Akt/mTOR 通路的活化,该通路的活化能明显增加 HIF-1 α 蛋白的合成。④促进肿瘤侵袭。恶性肿瘤的侵袭和转移是影响其预后的主要因素,细胞外基质的

降解是肿瘤侵袭和转移的必要步骤。PI3K/Akt/mTOR 通路与基质金属蛋白酶(MMP)的表达有关,可以上调 MMP-2 mRNA 和蛋白质的表达。

活化的 PI3K 可激活下游的 Akt,激活的 Akt 使肿瘤细胞对凋亡诱导耐受、细胞生长代谢异常增加。过度活化的 Akt 激活其下游的底物,包括糖原合成酶激酶 3(GSK3)、6-磷酸果糖激酶-2、BAD 蛋白、内皮型一氧化氮合酶、mTOR、遗传性乳腺癌与卵巢癌易感基因(BRCA1),其中激活的靶蛋白 mTOR 可以引起肿瘤细胞的快速增殖、癌蛋白分泌增加、细胞周期加快、G₁ 期时程缩短,利于肿瘤的迅速发生发展^[30]。

PI3K/Akt/mTOR 信号传导途径活化可以抑制多种细胞凋亡,促进细胞存活和增殖。在乳腺癌、非小细胞肺癌等多种恶性肿瘤中,PI3K/Akt 通路活化能够抑制化疗、放疗引发的细胞凋亡。选择性抑制 PI3K 或 Akt 活性,降低 Akt 磷酸化水平,将会使细胞对化疗、放疗所致凋亡的敏感性增加^[31]。对于过表达 Akt 的淋巴瘤,mTOR 抑制药能显著增加化疗诱导的凋亡^[32]。有证据显示,在人类卵巢癌细胞中,VEGF 对内皮细胞的刺激有重要作用,PI3K/Akt 信号通路通过 HIF-1 的表达来介导 VEGF 在转录水平的蛋白质表达^[33]。PI3K/Akt/mTOR 通路与基质金属蛋白酶(MMP)的表达有关,可以上调 MMP-2 mRNA 和蛋白质的表达^[34]。PI3K 抑制药、mTOR 抑制药及 Akt 显性负突变体过表达均可阻断 MT1-MMP 的表达,显著减少癌细胞的侵袭^[34]。

2.2 PTEN 功能的缺失

目前研究较多的是 mTOR、S6K、Akt、Caspase-3 等在肿瘤组织中的异常表达与 mTOR 抑制药靶向抗肿瘤作用。在观察雷帕霉素对肿瘤的作用研究中发现:肿瘤组织中 mTOR 的表达多数是阳性,S6K 呈过表达的肿瘤细胞对雷帕霉素敏感。Akt 与肿瘤细胞对雷帕霉素敏感有相关性。PTEN 缺失的肿瘤细胞对雷帕霉素更敏感^[30-35]。PTEN 是一个肿瘤抑制基因,位于人染色体 10q23,它有一个蛋

白酪氨酸磷酸酶结构域,在这条通路中可以将 PI-3,4-P2 与 PI-3,4,5-P3 去磷酸化,从而负调节 PI3K 下游 Akt/mTOR 信号通路的活性。肿瘤检测中可发现 PI3K、PTEN 和 Akt 的基因异常,PI3K 和 Akt 在调节血管生成过程中起重要作用,PI3K/PTEN 可通过调节下游信号分子以增加 HIF-1 α 和 VEGF 的表达来调节肿瘤的生长和血管的再生。据此可把 PI3K、Akt 和 mTOR 抑制药用于肿瘤预防和治疗中^[33-36]。

2.3 PP-mTORSer2481

在自动高内容共聚焦成像系统的高分辨率下,在人类肿瘤细胞有丝分裂和胞质分裂期间对 PP-mTORSer2481 亚细胞定位。PP-mTORSer2481 在癌细胞间期呈点状核分布,PP-mTORSer2481 散斑核的数目与肿瘤细胞的增殖能力呈正相关。在细胞胞质分裂中,PP-mTORSer2481 面对面地出现在两子细胞的顶端。三维定位分析证实了 PP-mTORSer2481 位于一环状结构内,并由与子细胞相连的微管束包绕。首次证实了 PP-mTORSer2481 参与了胞质分裂的终末期^[37]。

3 mTOR 与肿瘤治疗

临床上已有的 mTOR 抑制药(包括雷帕霉素及 CCI-779、AP23573、RAD001 和 WYE-125132 等 4 种衍生物)单独或联合其他药物靶向治疗肾癌、肝癌和肺癌的报道,并取得了可喜成绩。目前报道最多、疗效确切的 mTOR 抑制药主要是 RAD001 治疗肾癌特别是难治性肾癌。雷帕霉素、CCI-779、RAD001 和 AP-23573 可以口服给药,而 CCI-779 和 AP23573 还可静脉给药。临床数据表明在肿瘤治疗中单个或联合应用 mTOR 抑制药雷帕霉素、CCI-779、RAD001、和 AP-23573 可以逆转药物抵抗^[1,38-41]。

最近体外研究发现了 mTOR 通路在 ALK-ALCL(间变性大淋巴瘤)的活化作用。ALK-ALCL 是非霍奇金淋巴瘤的一种特殊类型,特征性变化是 ALK 基因的染色体易位。ALK-ALCL 通路可作为淋巴瘤患者联合化疗是靶点。为肿瘤的治

疗提供新的治疗途径^[40]。

【参考文献】

- [1] Huynh H. Molecularly targeted therapy in hepatocellular carcinoma [J]. *Biochemical Pharmacology*, 2010, 80: 550-560.
- [2] Jung CH, Jun CB, Ro SH et al. ULK - Atg13 - FIP200 complexes mediate mTOR signaling to the autophag machinery [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 1992-2003.
- [3] Ganley IG, Lamdu H., Wang J, et al.; ULK1. ATG13. FIP200 complex mediates mTOR signaling and is essential for autophagy [J]. *J. Biol. Chem*, 2009, 284: 12297-12305.
- [4] Hosokawa N et al. Nutrient - dependent mTORC1 association with the ULK1 - Atg13 - FIP200 complex required for autophagy [J]. *Mol Biol Cell*, 2009, 20: 1981-1991.
- [5] Oshiro N, Yoshino K, Hidayat S, et al. Dissociation of raptor from mTOR is a mechanism of rapamycin - induced inhibition of mTOR function [J]. *J Genes Cell*, 2004, 9: 359-366.
- [6] Yap TA, Garrett MD, Walton MI, et al; Targeting the PI3K - AKT - mTOR pathway: progress, pitfalls, and promises. *Curr Opin Pharmacol*, 2008, 8: 393-412.
- [7] Ekstrand AI, Jossion M, Lindblom A et al. Frequent alterations of the PI3K/AKT/mTOR pathways in hereditary nonpolyposis colorectal cancer [J]. *Familial Can*, 2010, 9: 125-129.
- [8] Noh WC, Kim YH, Kim MS, et al. Activation of the mTOR signaling pathway in breast cancer and its correlation with the clinicopathologic variables [J]. *Breast Can Res Treat*, 2008, 110: 477-483.
- [9] Adjei AA, Hidalgo M. Intracellular signal transduction pathway proteins as targets for cancer therapy [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23: 5386-5403.
- [10] Hudes GR. Targeting mTOR in renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2009, 115: 2313-2320.
- [11] Vignot S, Faivre S, Aguirre D, et al. mTOR - targeted therapy of cancer with rapamycin derivatives [J]. *Ann Oncol*, 2005, 16: 525-537.
- [12] Baldo P, Cecco S, Giacomini E, et al; mTOR pathway and mTOR inhibitors as agents for cancer therapy [J]. *Curr Cancer Drug Targets*, 2008, 8: 647-665.
- [13] Kapoor, A and Figlin RA. Targeted inhibition of mammalian target of rapamycin for the treatment of advanced renal cell carcinoma [J]. *Cancer*, 2009, 115: 3618-3630.
- [14] Guertin DA and Sabatini DM. Defining the role of mTOR in cancer. *Cancer Cell*, 2007, 12: 9-22.

- [15] Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival [J]. *Cell*, 2003, 115:577-590.
- [16] Olivares - Reyes JA,rellano - Plancarte A, Castillo - Hernandez JR. Angiotensin II and the developmen tof insulin resistance; implications for diabetes [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2009, 302: 128-139.
- [17] Manning BD and Cantley LC. AKT/PKB signaling: navigating downstream [J]. *Cell*, 2007, 129:1261-1274.
- [18] Rutter GA, Silva - Xavier GD, Leclerc I. Roles of 5' - AMP - activated protein kinase (AMPK) in mammalian glucose homoeostasis [J]. *Biochem J*, 2003, 375:1-16.
- [19] Inoki K, Zhu T, Guan KL. TSC2 mediates cellular energy response to control cell growth and survival [J]. *Cell*, 2003, 115:577-590.
- [20] Zhou X ,Tan M, Stone Hawthorne V, et al. Activation of the Akt/ mammalian target of Rapamycin/4E - B1 pathway by ErbB2 overexpression predicts tumor progression in breast cancers [J]. *Clin Cancer Res*, 2004, 10:6779-6788.
- [21] Paez J and Sellers WR. PI3K/PTEN/AKT pathway. A critical mediator of oncogenic signaling [J]. *Cancer Treat Res*, 2003, 115:145-167.
- [22] FingarDC, Tee AR, Richardson CJ, et al. mTOR - dependent cell cycle progression is controlled by its downstream targets and cell growth effectors S6K1 and 4EBP1 / eIF4E [J]. *Biol*, 2004, 24: 200.
- [23] Wang XM, Proud CG. The mTOR Pathway in the Control of Protein Synthesis [J]. *Physiology*, 2006, 21:362-369.
- [24] Hiroaki N, Toshiaki W, Hirokazu N. Phosphorylation of ribosomal p70 S6 kinase and rapamycin sensitivity in human colorectal cancer [J]. *Cancer Letters*, 2007, 251:105-113.
- [25] Skinner HD, Zheng JZ, Fang J, et al. Vascular endothelial growth factor transcriptional activation is mediated by hypoxia - inducible factor 1alpha, HDM2, and p70S6K1 in response to phosphatidylinositol 3 - kinase/AKT signaling [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 45643-45651.
- [26] Asano T, Yao Y, Zhu J, et al. The Rapamycin analog CCI - 779 is a potent inhibitor of pancreatic cancer cell proliferation [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2005, 331:295-302.
- [27] Knuefermann C, Lu Y, Liu B, et al. HER2/PI - 3K/AKT activation leads to a multidrug resistance in human breast adenocarcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22:3205-3212.
- [28] Xu G, Zhang W, Bertram P, et al. Pharmacogenomic profiling of the PI3K/PTEN - AKT - mTOR pathway in common human tumors [J]. *Int J Oncol*, 2004, 24:893-900.
- [29] Ballou LM, Lin RZ. Rapamycin and mTOR kinase inhibitors [J]. *J Chem Biol*, 2008, 1:27-36.
- [30] Kozma SC and Thomas G. Regulation of cell size in growth, development and human disease; PI3K, PKB and S6K [J]. *Bioassays*, 2002, 24:65-71.
- [31] Knuefermann C, Lu Y, Liu B, et al. HER2/PI - 3K/AKT activation leads to a multidrug resistance in human breast adenocarcinoma cells [J]. *Oncogene*, 2003, 22:3205-3212.
- [32] Wendel HG, De Stanchina E, Fridman JS, et al. Survival signalling by AKT and eIF - 4E in Oncogenesis and cancer therapy [J]. *Nature*, 2004, 428:332-337.
- [33] Skinner HD, Zheng JZ, Fang J, et al. Vascular endothelial growth factor transcriptional activation is mediated by hypoxia - inducible factor 1alpha, HDM2, and p70S6K1 in response to phosphatidylinositol 3 - kinase/AKT signaling [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279: 45643-51.
- [34] Zhang D, Brodt P. Type I insulin - like growth factor regulates MT1 - MMP synthesis and tumor invasion via PI3K/AKT signaling [J]. *Oncogene*, 2003, 22:1123-1125.
- [35] Gera JF, Mellnghoff IK, Shi Y, et al. AKT activity determines sensitivity to mammalian target of rapamycin (mTOR) inhibitors by regulating cyclinD1 and c - myc expression [J]. *J Biol Chem*, 2004, 279:2737-2746.
- [36] Jiang BH, Liu LZ. PI3K/PTEN Signaling in Angiogenesis and Tumorigenesis [J]. *Advances in Cancer Research*, 2009, 102:19-65.
- [37] Vazquez - Martin A, Oliveras - Ferraros C, Bernadó L, et al. The serine2481 - autophosphorylated form of mammalian target Of Rapamycin (mTOR) is localized to midzone and midbody in dividing cancer cells [J]. *Bioche Biophys Res Commun*, 2009, 380:638-643.
- [38] Scherbakova EA, Rybalkina Y, Stromskaya P, et al. Participation of mTOR in the regulation of multidrug resistance of tumor cells [J]. *Biochemistry (Moscow) Supplemental Series A: Membrane and Cell Biology*, 2009, 3:184-189.
- [39] Jiang BH, Liu LZ. Role of mTOR in anticancer drug resistance: Perspectives for improved drug treatment [J]. *Drug Resistance Updates*, 2008, 11:63-76.
- [40] Cho - Vega JH, Vega F, Medeiros ALJ. An Attractive Therapeutic Target, mTOR Pathway in ALK + Anaplastic Large Cell Lymphoma [J]. *Adv Anat Pathol*, 2008, 15:105-112.
- [41] Missiaglia E, Dalai I, Barbi S, et al. Pancreatic endocrine tumors: expression profiling evidences a role for AKT - mTOR pathway. *J Clin Oncol*, 2010, 28:245-55.