

UNIVERSIDADE CESUMAR - UNICESUMAR
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
CURSO DE GRADUAÇÃO EM MEDICINA

**A INIBIÇÃO DA VIA DA FOSFATIDILINOSITOL 3-QUINASE (PI-3K) COMO
ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO**

EDVANDRO RANGEL MORELATO JUNIOR

MARINGÁ – PR

2023

Edvandro Rangel Morelato Junior

A INIBIÇÃO DA VIA DA FOSFATIDILINOSITOL 3-QUINASE (PI3K) COMO
ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar – UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel em medicina, sob a orientação do Prof. Dra. Bianca Altrão Ratti Paglia.

MARINGÁ – PR

2023

FOLHA DE APROVAÇÃO
EDVANDRO RANGEL MORELATO JUNIOR

**A INIBIÇÃO DA VIA DA FOSFATIDILINOSITOL 3-QUINASE (PI3K) COMO
ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO**

Artigo apresentado ao curso de graduação em Medicina da Universidade Cesumar –
UNICESUMAR como requisito parcial para a obtenção do título de bacharel(a) em medicina,
sob a orientação do Prof. Dra. Bianca Altrão Ratti Paglia.

Aprovado em: ____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA

Nome do professor –

Nome do professor -

Nome do professor -

AGRADECIMENTOS

À Deus, Nosso Pai Criador, que permite ao homem, o conhecimento de seus feitos pela ciência.

À Virgem Maria, que intercede ao Pai sem cessar por todos os médicos.

Aos meus pais, que não medem esforços para tornar este sonho possível.

A todos os mestres e doutores, que contribuíram pela minha formação.

A todos os pacientes que já passaram por mim, e que ainda passarão.

Por todos os meus familiares, que sempre mostraram entusiasmo na minha escolha.

Prevenir doenças, aliviar o
sofrimento e curar os doentes
– esse é o nosso trabalho.

William Osler

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	7
2 METODOLOGIA	8
3 RESULTADOS	9
4 DISCUSSÃO	15
4.1 A via PI-3K no metabolismo tumoral	15
4.2 A isoforma PI-3K α	17
4.3 Os inibidores de PI-3K para a terapia do câncer.....	18
4.4 Desafios clínicos	20
5 CONCLUSÃO	22

A INIBIÇÃO DA VIA DA FOSFATIDILINOSITOL 3-QUINASE (PI3K) COMO ESTRATÉGIA TERAPÊUTICA NO TRATAMENTO ONCOLÓGICO

Edvandro Rangel Morelato Junior

Bianca Altrão Ratti Paglia

RESUMO

A via de sinalização intracelular da PI3K é amplamente estudada, a fim de buscar formas de inibi-la farmacologicamente. Isso porque, em alguns tipos de cânceres, sua ativação constitutiva induz a ativação de uma série de receptores envolvidos no crescimento, diferenciação, maturação e proliferação celular, sendo, portanto, essencial para o desenvolvimento geral do processo oncológico no paciente, além das diversas alterações no metabolismo tumoral, envolvendo uma série de proteínas celulares, que visam o maior aporte de energia e produtos de síntese celular. Neste trabalho, por meio de uma revisão integrativa de literatura, unir-se-á as informações mais concisas e específicas, retiradas dos portais indexados PubMed e Google Acadêmico, sobre os mecanismos envolvidos na patogênese tumoral através da via da PI3K, bem como as intervenções farmacológicas por meio dos inibidores de PI3K.

Palavras-chave: oncologia; imunoterapia; fosfatidilinositol 3-quinase; PI-3K;

A INHIBITION OF THE PHOSPHATIDYLINOSITOL 3-KINASE (PI3K) PATHWAY AS A THERAPEUTIC STRATEGY IN ONCOLOGICAL TREATMENT.

ABSTRACT

The PI3K intracellular signaling pathway has been extensively studied to find ways to inhibit it pharmacologically. That's because in some cancers, its continued activation triggers a series of receptors involved in cell growth, differentiation, maturation and proliferation. As such, it is crucial for the overall development of a patient's tumor process and for various changes in tumor metabolism involving numerous cellular proteins. These changes are aimed at improving energy supply and products synthesized by cells. In this study, through a comprehensive literature review, we will bring together the most concise and specific information obtained from indexing platforms such as PubMed and Google Scholar. We will focus on the involvement of PI3K signaling in tumor pathogenesis and pharmacological intervention using PI3K inhibitors.

Keywords: Medical Oncology; Immunotherapy; Phosphatidylinositol 3-Kinase; PI-3K

1 INTRODUÇÃO

O câncer (CA) é, de forma importante, bastante prevalente na população brasileira e no mundo. Segundo o Instituto Nacional de Câncer (INCA), há uma estimativa de que em cada ano do triênio 2023-2025, haja 704 mil novos casos de câncer no Brasil. Dessa forma, fez-se necessário que houvesse uma análise precisa dos mecanismos moleculares envolvidos na oncogênese, a fim de direcionar as mais novas formas de terapia imunológica, buscando resolutividade e melhora no prognóstico dos pacientes. (BRASIL, 2023; BORGHAEI, 2009)

A doença surge de uma cascata de eventos catastróficos envolvendo alterações na fisiologia molecular de proto-oncogenes e genes supressores de tumor. (HANAHAN, 2022) Dentre as inúmeras alterações moleculares, bioquímicas e metabólicas que originam o sistema tumoral, uma via em específico chama atenção no que tange a proliferação, sobrevivência e metabolismo das células: a PI3K. (CASTEL, 2021)

Esta via, quando, por mecanismos específicos, é aumentada em funcionalidade, considera-se uma marca registrada do câncer. Descoberta ao final do século passado, a PI3K teve sua fisiologia explicada de forma profunda, compreendendo suas alterações e a relação disso com a atividade tumorigênica, bem como as implicações fisiológicas nos tecidos corporais de forma geral. A mobilização da comunidade científica sob esta proteína, nas últimas décadas, contribuiu com um desfecho positivo, no que tange o descobrimento das linhas imunoterápicas no tratamento de alguns tipos de CA. (FRUMAN, 2017; CASTEL, 2021)

Outrossim, para que o tumor possa se desenvolver, alterações no metabolismo celular devem acontecer, uma vez que o aporte metabólico deve ser equivalente à velocidade de crescimento tumoral. As células disponentes de PI3K aberrante, possuem uma ativação constitutiva da via de crescimento celular, isso sendo mediado por inúmeros receptores celulares. O receptor de PDGF (PDGFR) e o receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR), envolvidos com proliferação celular, o receptor de crescimento semelhante à insulina (IGFR), que estimula tanto a sobrevivência quanto o crescimento celular, bem como o receptor de insulina (INSR), envolvido na homeostasia metabólica, dentre tantos outros, são ativados e estimulados pela via aberrante. (FRUMAN, 2017; SAMUELS, 2005)

Curiosamente, o estímulo de PI3K é altamente controlado, afinal, o processo de proliferação celular pode causar danos irreparáveis. Por isso, o supressor tumoral PTEN, munido da capacidade de fosforilar PIP3 em PIP2 e, assim, antagonizar a atividade de PI3K, atua na regulação do processo. No entanto, PTEN é deletada ou mutada em inúmeros tipos de tumores, logo, a ativação de PI3K se torna contínua. (SAMUELS, 2005; CHAGPAR, 2010)

À luz do exposto, parece óbvia que a chave do tratamento resolutivo de alguns tipos de tumor está pautado sob a inibição de PI3K, entretanto, na abordagem prática, não é tão simples. Diversos fármacos imunoterápicos foram estudados, porém devido à presença de inúmeros sítios de ligação dispostos pelos mais diversos tecidos corporais, era limitado o uso das medicações, tornando-as viáveis em baixas concentrações, e ainda sim, com inúmeros efeitos adversos, gerando resistência ao seu uso. (VANHAESEBROECK, 2021; CASTEL, 2021; HANKER, 2019)

O insucesso dos inibidores de PI3K, no primeiro momento, está sendo contornado ao tentarem solucionar a alta toxicidade e demais limitações de uso. Combinações com drogas antagonistas de PI3K mutante seletivo, entre outras formas, estão sendo utilizadas numa tentativa de refinar o alvo molecular do fármaco. Exemplo disso é o alpelisib, um inibidor seletivo de isoforma PI3K α , aprovado pela Food and Drug Administration (FDA), cujo ensaios clínicos demonstraram benefício a pacientes com neoplasia de mama em estágio avançado, com receptor hormonal presente, e HER2 negativo. (VANHAESEBROECK, 2021; CASTEL, 2021; HANKER, 2019; ANDRÉ, 2019)

2 METODOLOGIA

O presente trabalho trate-se de uma revisão integrativa, que segundo Mendes, trata-se de um método para analisar pesquisas importantes que dão suporte à tomada de decisão clínica bem como a prática médica sobre um determinado assunto, a fim de estudar, de forma mais abrangente, o fenômeno patológico e entender os efeitos da intervenção pelos estudos analisados.

À contrução, utilizamos a metodologia proposta por Botelho, onde faz-se necessário 6 passos, sendo eles, respectivamente: levantamento do tema do estudo e seleção da questão a ser pesquisada, definição de critérios de inclusão e exclusão,

identificação dos estudos pré-selecionados, categorização dos estudos selecionados, análise e interpretação dos resultados e apresentação da revisão.

Ainda, a busca pelas referências de literatura utilizadas foram realizadas utilizando os Descritores em Ciências da Saúde “PI-3K”, “immunotherapy” e “cancerology”, posicionados entre os operadores booleanos AND e OR, nas bases de dados US National Library of Medicine National Institutes of Health (PubMed), Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MedLine) e Google Acadêmico.

Quanto aos critérios de inclusão, selecionamos os trabalhos cuja relevância e impacto seriam consideráveis e compatíveis com a questão norteadora desta pesquisa. Recrutamos os estudos os quais apresentaram pela primeira vez tais descobertas, bem como subseqüentes atualizações e aprofundamentos, visando precisão e impacto.

À exclusão, segregamos os quais não eram compatíveis com a temática discutida, bem como apresentavam ainda resultados incertos, ou ainda inconclusivos, ou, até mesmo, obsoletos.

3 RESULTADOS

O primeiro inibidor seletivo da pi-3k p110 δ , o CAL-101 (idelalisib), mostrou-se ser altamente seletivo às células B, em pacientes com leucemia. Foram testados 134 amostras de pacientes leucêmicos e 5 mononucleares de sangue periférico de indivíduos controle, por meio de método *in vitro*. Observou-se sensibilidade de 23% nas amostras de leucemia linfóide aguda, bem como 26% em casos de leucemia crônica, 3% nas de leucemia mieloide aguda e 0% em neoplasias mieloproliferativas. Além disso, houve nenhuma sensibilidade das células mononucleares dos pacientes controle, mostrando um importante potencial terapêutico em pacientes com malignidades resultantes de mutações em células B. (LANNUTTI, 2011)

Em paralelo, realizou-se ensaios com células B malignas, com 5 amostras de pacientes portadores de leucemia linfóide crônica, e 5 amostras com linfoma não-Hodgkin de células B, o linfoma de células do manto, as quais todas apresentavam ativação constitutiva da via AKT, e o idelalisib foi significativamente eficaz na redução dos níveis constitutivos, apresentando EC 50 < 100 nM, onde, nestas células, a fosforilação induzida por AKT foi baixa ou indetectável. (LANNUTTI, 2011)

Posteriormente, um novo inibidor da PI-3K p110 δ , o TGR-1202 (umbralisibe) foi apresentado, num estudo aberto em fase 1, mostrando maior seletividade. O protocolo de tratamento englobou 90 pacientes, tratados por uma média de 4,7 ciclos, ou 133 dias. Destes, 37%, ou seja, 33 doentes, os quais eram portadores de leucemia linfocítica crônica recidivante ou refratária, ou linfoma linfocítico de células pequenas, linfoma não-Hodgkin de células B e T, ou linfoma Hodgkin, obtiveram uma resposta importante ao tratamento, mostrando-se bem tolerado em pacientes refratários ou recidivantes. (A BURRIS, 2018)

O NVP-BYL719 (alpelisibe), um inibidor seletivo da PI-3K α , foi caracterizado inicialmente como potencial agente antitumoral por agir contra a isoforma mais relacionada com a homeostase da glicose, bem como da vasculogênese tumoral, em contraste com outras isoformas, como a PI-3K β , que manifesta um papel direcionado à sinalização da insulina, e as isoformas PI-3K δ e PI-3K γ , relacionadas com as respostas imunes e na inflamação induzida pela neoplasia. (FRITSCH, 2014)

O alpelisibe mostrou-se efetivo em inibir de forma potente e seletiva a PI-3K α *in vitro*. Apresentou IC 50 = 4,6 nmol/L, enquanto outras isoformas foram inibidas com menor potência. Numa tentativa de avançar os estudos e refinar a potência e seletividade, ensaios celulares, utilizando modelos de células Rat1, foram realizados, utilizando cromatografia de fase reversa (*reverse phase protein array* [RPPA]) para quantificar a atividade de fosforilação de AKT, onde notou-se uma inibição potente de PI-3K α , *in vitro*. (FRITSCH, 2014)

Após o sucesso *in vitro*, foram testados modelos *in vivo*, utilizando camundongos atímicos fêmeas, portadores de xenotransplantes subcutâneos de neoplasia Rat1-myr-p110 α . Cada animal recebeu doses únicas ou repetidas, via oral, em dosagens maiores e menores (12,5, 25 ou 50 mg/kg), sendo coletadas amostras plasmáticas e tumorais em momentos diferentes, a fim de definir a farmacocinética e a farmacodinâmica deste. O fármaco mostrou-se bem tolerado, e efetivo na resposta antitumoral, isso de forma dose-dependente, ou seja, camundongos que receberam doses maiores, tiveram uma maior taxa de inibição de crescimento tumoral. (FRITSCH, 2014).

Após o sucesso nos ensaios realizados, alpelisibe foi aprovado pela *U.S. Food and Drug Administration* em 2019, para tratamento de câncer de mama em

combinação com *fulvestrant*, para pacientes femininos em pós-menopausa e masculinos, apresentando imunohistoquímica de receptor hormonal (HR) positivo, HER2 negativo, PI-3K α mutado, em estágio avançado ou metastático. (NARAYAN, 2020; ANDRÉ, 2019)

Outras isoformas foram exploradas, onde buscando inibir PI-3K γ/δ , foi criado o IPI-145 (duvelisibe), um inibidor duplo. Quando comparado diretamente com o CAL-101 (idelalisib), é mais potente em 14 vezes, atingindo um IC₅₀ de 0,36 nM, inibindo a fosforilação de AKT de forma muito satisfatória. A fim de medir o efeito do duvelisibe, um estudo mensurou o potencial replicativo de Células B CD19⁺ estimuladas por anticorpos anti-IgM e anti-CD40 à proliferação, com e sem o fármaco, durante 96h. IPI-145 foi capaz de inibir a proliferação de células B com um IC₅₀ médio de 0,5 nM. (WINKLER, 2013)

Quanto às células T, administraram-se Concanavalina A em sangue humano, e analisou-se a replicação das células durante 72h, com e sem IPI-145. Os resultados sugeriram inibição de células T, mesmo estimuladas, com IC₅₀ médio de 9,5 nM. Logo, concluiu-se que é provável que haja inibição da proliferação de células B e T pelo fármaco. (WINKLER, 2013)

Existem estudos em andamento visando atestar a aplicabilidade clínica do fármaco, como o ensaio clínico, identificado por *ID ClinicalTrials.gov: NCT02049515*, que encontra-se em fase 3 (2023), realizado de forma simultânea nos Estados Unidos, Austrália, Áustria, Bélgica, França, Alemanha, Hungria, Itália, Nova Zelândia, Espanha e no Reino Unido, dispostos em 69 cidades, em participantes com leucemia linfocítica crônica ou linfoma linfocítico de células pequenas, que já haviam sido tratados com duvelisibe, mas entraram em recidiva da doença. Ainda não há publicações que discutam os resultados já obtidos.

Outro fármaco relevante, é o inibidor pan-PI-3K, BAY 80-6946 (Copanlisibe). Ao contrário dos demais fármacos, copanlisibe inibe todas as proteínas da classe I da proteína PI-3K, porém também manifesta uma certa afinidade por alguns fenótipos, o p110 α (IC₅₀ = 0,5 nmol/L) e a p110 δ (IC₅₀ = 0,7 nmol/L). Com efeito, o fármaco foi capaz de inibir a proliferação celular de pacientes resistentes a imunoterapias alvo-moleculares no câncer de mama como os agentes anti-HER2 trastuzumab e lapatinib, em neoplasias do tipo T47D (PIK3 α mutada [IC₅₀ = 6 nmol/L]), ZR-75-1 (PTEN não

funcionante [IC50 = 24 nmol/L]) e MCF7 (PIK3 α mutada [IC50 = 27 nmol/L]). (SCOTT, 2016; LIU, N., 2013)

Chama a atenção, ainda, o efeito indutor de apoptose de células neoplásicas do Copanlisibe. O fármaco pôde induzir, de forma importante, sinais de localização nuclear de FOXO1A (EC50 <1 nmol/L), e apoptose em um subconjunto de componentes celulares cancerosos, incluindo as formas BT-20 (imuno-histoquímica tipo Basal) BT474 (imuno-histoquímica tipo Luminal B) e ZR-75-1 (imuno-histoquímica tipo Luminal A). (SCOTT, 2016; LIU, N., 2013; SUBIK, 2010)

Contudo, nem todos os inibidores testados, progrediram. Em estudos distintos, foram testados (Quadro 1) Buparlisibe (BKM120 [inibidor pan-PI3K]) e Taselisibe (GDC-0032 [inibidor de p110 α]), em associação com terapia endócrina, utilizando Fulvestranto, uma vez que tal associação, em teoria, potencializaria a ação apoptótica dos fármacos. (CASTEL, 2021; SANCHEZ, 2011)

Quadro 1 – Inibidores de PI-3K descontinuados após associação com Fulvestrant

Nome	Objetivo	Estágio clínico	Motivo	Referência
BKM120 (Buparlisibe [Novartis])	Comparar a eficácia e segurança das associações Buparlisibe mais Fulvestrant e Placebo mais Fulvestrant	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico (n=432), descontinuado em Fase III	Não houve benefícios significativos da associação	LEO, 2018.
GDC-0032 (Taselisibe [Genentech])	Comparar a eficácia e segurança das associações Taselisibe + Fulvestrant com Placebo + Fulvestrant	Ensaio clínico randomizado, duplo-cego, multicêntrico (n=631), descontinuado em Fase III	O perfil de segurança e benefício clínico da associação mostrou-se com benefícios	DENT, 2021.

			modestos, além de toxicidade importante	
--	--	--	--	--

Fonte: Adaptado de CASTEL, 2021.

Inicialmente, ensaios *in vitro* realizados com Buparlisibe, em modelos celulares de neoplasia de mama com receptor estrogênico positivo, mostraram-se efetivos, em especial quando associados com a privação estrogênica induzida pelo Fulvestranto, uma vez que este, potencializou a atividade apoptótica induzida por BKM120. (SANCHEZ, 2011) Contudo, após o sucesso *in vitro*, motivou-se o avanço para testagens em humanos, o que foi decepcionante pela tolerabilidade baixa. Os pacientes apresentaram efeitos adversos importantes, como depressão, fadiga, diarreia, erupções cutâneas, e hiperglicemia, desmotivando a continuação do trabalho. (LEO, 2018.)

Ainda, Buparlisibe fora testado em associação com Trastuzumabe (anti-HER-2), bem como com Olaparibe (inibidor de poli [adenosina difosfato-ribose] polimerase {PARP}). Ensaios *in vitro* usando a primeira combinação, mostraram-se eficazes em pacientes resistentes a terapias com anti-HER-2 (REXER, 2014). Avançando para Fase II, a combinação foi bem tolerada e com eficácia sugestiva, em dois estudos (SAURA, 2014; PISTILLI, 2018), contudo a presença de efeitos adversos importantes, em fase III, também desencorajou tal associação, mesmo manifestando eficácia antineoplásica. (LEO, 2018)

Já a segunda associação proposta, para driblar o insucesso com a associação de Fulvestranto, utilizando Olaparibe, segue os mesmos moldes. Um estudo mostrou, em células humanas neoplásicas de mama com imuno-histoquímica triplo-negativo, que a inibição mediada por Buparlisibe, seria capaz de induzir uma sensibilização ao inibidor de PARP (IBRAHIM, 2012), uma família de proteínas responsáveis pela manutenção da estrutura da cromatina, além de processos de transcrição, replicação, recombinação e reparo do DNA (MORALES, 2014), o que, teoricamente, favoreceria a apoptose celular, se inibida.

Essa sensibilização gerada por BKM120 foi importante, pois a inibição da PI-3K induziu um aumento na fosforilação de quinases reguladas por sinais

extracelulares (ERKs), como outrora havia-se descoberto (SHARROCKS, 2001), o que gerou uma *downregulation* nos genes supressores tumorais BRCA1 (IBRAHIM, 2012; BAKER, 2003), o que seria prejudicial em células híbridas, pois favoreceria a proliferação celular, caso as células possuísem receptores saudáveis, logo, considerando que os modelos *in vivo* obtinham receptores mutados, obteve-se um resultado positivo contra o avanço tumoral.

Ao perceberem tal regulação, percebeu-se que ETS1, uma proteína proto-oncogênica, estaria relacionada com a *downregulation*, o que foi confirmado nos modelos *in vivo*. Logo, inibir PI-3k, induziria um aumento na função de ERKs, que, por sua vez, reduziria a expressão de receptores BRCA, comumente mutados em neoplasias de ovário e mama. (IBRAHIM, 2012)

Após o sucesso nos estudos laboratoriais, a infelicidade emergiu ao perceberem que existe uma importante falta de biomarcadores sensíveis às terapias associando buparlisibe e olaparibe, devido às mutações dos receptores da família BRCA, impossibilitando ensaios maiores que atestassem a efetividade e segurança da combinação. Tal insucesso abriu caminhos para a síntese de inibidores p110 α específicos, onde desenvolveu-se o alpelisibe, que quando associado com fulvestranto, mostrou-se eficaz e seguro, como anteriormente citado. (CASTEL, 2021; IBRAHIM, 2012; JUVEKAR, 2012)

Por sua vez, o taselisib foi proposto como alternativa terapêutica em neoplasias de mama com imuno-histoquímica luminal. Um ensaio pré-clínico realizado em camundongos submetidos à xenoenxertos neoplásicos, mostrou notável eficácia, suprimindo de importante o crescimento tumoral. (NDUBAKU, 2013)

Adiante, um ensaio clínico multicêntrico (n= 334), randomizado, duplo-cego e controlado, de fase II, foi realizado, associando Letrozol, sob regime de neoadjuvância, em mulheres tumores sólidos de mama apresentando imuno-histoquímica de receptor de estrogênio positivo e HER2 negativo. Percebeu-se que os efeitos adversos eram mais comuns no grupo que recebeu taselisib, além de toxicidade intratável, impossibilitando o avanço do estudo. (CASTEL, 2021; SAURA, 2019)

Mais trabalhos foram propostos buscando outras associações (Quadro 1), como a terapia de taselisibe e fulvestrant, contudo, o ensaio clínico já em fase III, foi descontinuado pelos mesmos motivos. (DENT, 2021.)

A toxicidade manifestada de forma maior pelo inibidor da p110 α , não foi observada na mesma magnitude pelo alpelisib, que também inibe a isoforma α da PI-3K. Além disso, taselisibe possui grande atividade contra a isoforma p110 δ , o que pode gerar um maior número de eventos adversos. Outrossim, o fármaco possui meia vida de 39h, o que pode justificar sua alta toxicidade em regime de uso diário. (CASTEL, 2021; JURIC, 2017)

Mais recentemente, um novo inibidor altamente seletivo para a isoforma p110 α , o GDC-0077 (Inavolisibe), tem sido apresentado de forma otimista, por possuir uma estrutura molecular complexa, capaz de interagir com sítios de ligação específicos dentro da subunidade catalítica α da PI-3K. O mecanismo mostrou ser extremamente preciso, garantindo uma seletividade 300 vezes superior a esta isoforma, se comparado com a outras isoformas da classe I da via. (HANAN, 2022)

Um ensaio clínico randomizado (n= 400), multicêntrico, iniciado em junho de 2023, está comparando inavolisibe em associação com fulvestrant e alpelisibe em associação com fulvestrant, em pacientes com câncer de mama avançado, com imuno-histoquímica apresentando receptor hormonal positivo, HER2 negativo e PI-K3 α mutado. Estima-se a finalização do estudo em 2029. (JURIC, 2023)

4 DISCUSSÃO

4.1 A via pi3k no metabolismo tumoral

A sinalização PI-3K é constituída por um mecanismo o qual responde diretamente a uma série de sinais extracelulares que medeiam o processo de crescimento, proliferação, migração e sobrevivência celular. Para tal, faz-se necessário que haja uma alteração multifacetária na célula, induzida pela PI-3K, a qual possibilita um substrato logístico intracelular favorável e otimizado para que a

sinalização à montante, realizada pelos diversos sinalizadores proliferativos, seja bem realizada. (FRUMAN, 2017)

Um exemplo do recrutamento e organização mediado pela via PI-3K, é a ativação do receptor de insulina (IRS) pela ligação da insulina, em células musculares. Quando há esta ligação, a via imediatamente inicia uma série de processos intracelulares para tornar realizado os efeitos da insulina na célula muscular, aumentando a translocação para a membrana e a codificação de transportadores de glicose, elevando a captação de glicose. (FRUMAN, 2017; HUANG, 2007)

A regulação glicêmica é essencial para a proliferação saudável das células. Com efeito, para realização desta, é necessário a mobilização de canais transportadores de glicose, que podem ou não depender da presença de insulina. Assim, para que haja este recrutamento, a PI-3K, sinalizada indiretamente pela insulina, ativa AKT2, uma isoforma da proteína quinase B (AKT) que realiza a fosforilação inibitória de RabGAP, permitindo a translocação de vesículas intracelulares contendo os transportadores GLUT4 para a membrana celular, isso no tecido adiposo e muscular. Toda esta mobilização ocorre minutos após a elevação da insulina sérica. (FRUMAN, 2017; HOPKINS, 2016; HUANG, 2007)

Já nos outros tecidos, ocorre um processo diferente. Em sua maioria, dependem da elevação transcricional e traducional dependente de insulina ou IGF-1 de GLUT1, ou quaisquer outros transportadores de glicose, tornando o processo de recrutamento e translocação muito mais lentificado. (FRUMAN, 2017; BENTLEY, 2003)

GLUT1 é o principal transportador de glicose tumoral, e existe uma relação íntima com a sinalização PI-3K. A via expressa um controle na transcrição do transportador, através de vários mecanismos, destacando-se a ativação da mTORC, esta que eleva a expressão de HIF-1a e c-Myc, que são fatores de transcrição controladores de SLC2A1, um codificador de GLUT1. (FRUMAN, 2017; THOMAS, 2005; WIEMAN, 2007)

No entanto, a ativação de mTORC pela via PI-3K não atua apenas elevando GLUT1. A mTORC1, quando ativada, também pode acionar S6K1/2 e inibir 4EBP1, resultando na condução de um processo anabólico pela síntese de proteínas e nucleotídeos, além da ativação de elementos transcricionais de genes codificadores de enzimas envolvidas na glicólise e na via das pentoses. Apesar da intensa ligação com a síntese de proteínas, mTORC1 também pode promover a síntese de lipídios,

isso pela ativação de dois fatores de transcrição envolvidos neste processo: SREBP1 e SREBP2. (FRUMAN, 2017; DIBBLE, 2015; DÜVEL, 2010; PORSTMANN, 2008)

Vale ressaltar, a atuação da AKT neste processo. Esta proteína age como um intermediador indireto da ativação da mTORC. Isso porque, AKT é responsável por inibir a atividade de TSC1/2, esta que, por sua vez, inibe mTORC. Logo, há uma ativação de AKT, que inibe o inibidor da mTORC, ou seja, a ativa, indiretamente. Entretanto, a atividade de PI3K também pode ocorrer de forma independente de AKT, ou seja, há iniciação de cascatas de sinalização intracelular sem intermédio desta proteína, num processo que também contribui para a reprogramação metabólica, no caso de tumores. (FRUMAN, 2017; JUVEKAR, 2012)

4.2 A isoforma PI-3K α

A principal função da isoforma α está direcionada à manutenção dos processos anabólicos celulares. A isoforma é responsável por converter o sinal extracelular transmitido pela estimulação do fator de crescimento, na ativação dos processos intracelulares pró-anabólicos, tais quais a captação de glicose, síntese proteica e lipídica, produção de nucleotídeos, e otimização da glicólise. (VANHAESEBROECK, 2021)

Para efetivar esta conversão, PI-3K α interage com AKT, que por sua vez, ativa o regulador mestre do crescimento celular, o complexo proteico-quinase mTORC1, que garante à célula, os substratos favoráveis à proliferação e crescimento celular. (LEE, 2014; VANHAESEBROECK, 2021)

Um estudo (n=10.224 peças), usando sequenciação do exoma, analisou as mutações genéticas em diversos tipos de neoplasias, onde estimou-se que a isoforma esteja mutada em cerca de 14% dos tumores sólidos (Quadro 2), e que raramente apresenta-se diretamente mutada em neoplasias hematológicas. (ZHANG, 2017)

Vale ressaltar que a mutação única de PI-3K é um fraco indutor de câncer, até porque existem mulheres com endométrios saudáveis, que possuem naturalmente mutações oncogênicas em PI-3K α . (MOORE, 2020)

Porém é altamente provável que haja desenvolvimento neoplásico, se a mutação for combinada com oncogenes BRAF ou KRAS mutados, ou perdas de genes supressores de tumor, como Pten, Tp53 ou Apc. (MITCHELL, 2019)

Quadro 2 – Prevalência de alterações somáticas no DNA envolvendo avia PI3K/AKT/mTOR

Gene	Mutação	Amplificação
PIK3CA	14%	6%
PTEN	9%	-
PI-3KR1	4%	-
PPP2R1A	2%	-
AKT1	1%	3%
TSC1	2%	-
STK11	2%	-
RICTOR	-	3%
MTOR	-	3%

Fonte: ZHANG, 2017

Logo, a pleiotropia do gene PIK3CA, que codifica a subunidade catalítica α , engloba a diminuição da dependência do fator de crescimento, mas pouco efeito na proliferação celular sob condições ricas em nutrientes, invasão celular e sensibilidade reduzida à apoptose. (VANHAESEBROECK, 2021; SAMUELS, 2005)

4.3 Os inibidores de PI-3K para a terapia do câncer

Nas últimas duas décadas, a pesquisa farmacêutica vem buscando esforçadamente driblar os efeitos adversos do tratamento oncológico que envolve esta classe medicamentosa. O primeiro inibidor de PI3K δ foi aprovado em 2014, onde o idelalisib foi usado para neoplasias específicas de célula B. Seguindo as mesmas indicações, em 2017 o copanlisibe foi aprovado, e logo em 2018, o duvelisibe também recebeu a autorização. (VANHAESEBROECK, 2021)

Posteriormente, expandindo a abrangência de formas neoplásicas, o inibidor de PI-3K α alpelisibe, em 2019, foi aprovado para tratamento de câncer de mama avançado, sendo combinado com estratégias de regulação negativa de receptor estrogênico, o fulvestranto. (CASTEL, 2021)

Quadro 3 – Características dos fármacos inibidores de PI-3K consolidados

Nome	Fabricante	Classe/Seletividade	Indicação
Alpelisibe	Novartis	Inibidor de PI-3K α	Câncer de mama avançado com mutação PIK3CA, receptor hormonal positivo, e HER2 negativo. (FURET, 2013; FRITSCH, 2014)
Idelalisibe	Gilead	Inibidor de PI-3K δ	Leucemia linfocítica crônica em recaída; Linfoma folicular após, pelo menos, 2 terapias sistêmicas anteriores; Linfoma linfocítico pequeno (SLL) após pelo menos 2 terapias sistêmicas anteriores. (LANNUTTI, 2011)
Umbralisibe	TG Therapeutics	Inibidor de PI-3K δ	Leucemia Linfoide Crônica; Linfoma Folicular; Linfoma não Hodgkin (linfoma da zona marginal). (A BURRIS, 2018; DENG, 2017)
Duvelisibe	Secura Bio	Inibidor duplo de PI-3K γ/δ	Leucemia linfocítica crônica

			após, pelo menos, duas terapias anteriores; Linfoma folicular após pelo menos duas terapias sistêmicas anteriores; Linfoma linfocítico de células pequenas após pelo menos 2 terapias sistêmicas anteriores. (WINKLER, 2013)
Copanlisibe	Bayer	Inibidor de Pan-PI-3K	Linfoma folicular após, pelo menos, duas terapias sistêmicas anteriores (SCOTT, 2016)

Fonte: Adaptado de VANHAESEBROECK, 2021

Apesar da usabilidade clínica, e da coerência fisiopatológica da classe, o desenvolvimento dos inibidores são um desafio, isso porque há uma baixa tolerância à classe, resistência intrínseca e adquirida ao tratamento e mecanismos de resposta compensatórios que neutralizam a inibição da PI3K. (VANHAESEBROECK, 2021)

4.4 Desafios clínicos

Ao alterar uma via celular, é esperado que haja compensações intrínsecas que visam restabelecer o padrão outrora disponível. Por isso, ao administrarem um inibidor de PI-3K, percebeu-se que mecanismos de resistência podem acontecer. (VANHAESEBROECK, 2021)

A priori, pode acontecer ciclos de feedback *de novo*, também chamados de intrínsecos. São mecanismos que visam neutralizar a inibição através da regulação positiva de outra via. Como exemplo, a administração, *in vitro*, de alpelisib, em linhas celulares, conduz frequentemente à ativação compensatória de PI-3K β . (LEROY, 2016)

Outra compensação comum é a hiperglicemia, sendo o principal efeito adverso. Uma vez inibida, a PI-3K deixa de recrutar a captação de glicose, de forma sistêmica, levando à hiperglicemia. Com isso, o pâncreas eleva a secreção de insulina, o que reverte a privação glicêmica tumoral, e inibe o efeito farmacológico. Tal mecanismo poderia ser compensado pela administração de inibidores do cotransportador de sódio e glicose 2 (SGLT2). (HOPKINS, 2018)

Quadro 4 – Inibidores pan-PI-3K/mTOR em desenvolvimento

Nome	Fabricante	Indicação	Fase de desenvolvimento
NVP-BKM120 (Buparlisibe)	Novartis	Carcinoma espinocelular de cabeça e pescoço	Fase III
GDC-0941 (Pictilisibe)	Piramed	Câncer de mama	Fase I

Fonte: Adaptado de VANHAESEBROECK, 2021

Dado isto, para eliminar tais alterações, busca-se desenvolver fármacos denominados inibidores pan-PI-3K/mTOR (Quadro 4), que, de forma equilibrada, superam os mecanismos. (RAGEOT, 2019) Com efeito, tais fármacos ainda estão sendo testados quanto à aplicabilidade em tumores específicos, toxicidade e intervalo adequado entre as doses, visto que já apresentaram grande toxicidade. (VANHAESEBROECK, 2021)

Além disso, chama atenção o número de eventos adversos que ocorre nas terapias *in vivo*. O sistema gastrointestinal é um dos mais afetados, respondendo de forma insatisfatória ao tratamento e, por vezes, sendo o responsável pela interrupção do tratamento, possivelmente devido à inibição do PI-3K δ . Dentre os efeitos, lesão hepática, colite e diarreia foram frequentes, provavelmente por um mecanismo autoimune. (CASTEL, 2021; VANHAESEBROECK, 2021)

Existem várias estratégias para amenizar os eventos adversos, como, uso de inibidores SGLT-2, adequação da dieta, posologia adequada e personalizada, indicação coerente direcionada a subtipos tumorais específicos e combinações entre fármacos. Além disso, para melhorar o índice terapêutico, há de se destacar o desenvolvimento de novas formulações, com alvos celulares bem estabelecidos. (CASTEL, 2021)

5 CONCLUSÃO

À luz do exposto, é nitidamente compreensível que a via PI-3K é prevalentemente mutada, e possui uma importante relevância fisiopatológica, o que justifica o empenho em busca de melhores fármacos, bem como a otimização dos já existentes. Ressalta-se o sucesso *in vitro*, e as limitações *in vivo*, demonstrando, assim, as diversas funções fisiológicas executadas pela via pelos diversos sistemas, e as consequências da inibição farmacológica dela.

Ainda assim, mesmo com desafios, a perspectiva futura é boa e promissora, principalmente na terapia de pacientes com recidiva tumoral, ou em estágio avançado, sendo a adequação posológica, aperfeiçoamento molecular de novas drogas e combinações farmacológicas, estratégias possivelmente eficazes na manutenção dos eventos adversos.

6 REFERÊNCIAS

A. BURRIS, H. et al. Umbralisib, a novel PI3K δ and casein kinase-1 ϵ inhibitor, in relapsed or refractory chronic lymphocytic leukaemia and lymphoma: an open-label, phase 1, dose-escalation, first-in-human study. *The Lancet Oncology*, [S.L.], v. 19, n. 4, p. 486-496, abr. 2018. Disponível em: [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30082-2](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30082-2).

ANDRÉ, F. et al. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 380, n. 20, p. 1929-1940, 16 maio 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1813904>.

ANDRÉ, Fabrice; CIRUELOS, Eva; RUBOVSKY, Gabor; CAMPONE, Mario; LOIBL, Sibylle; RUGO, Hope S.; IWATA, Hiroji; CONTE, Pierfranco; MAYER, Ingrid A.; KAUFMAN, Bella. Alpelisib for PIK3CA-Mutated, Hormone Receptor–Positive Advanced Breast Cancer. *New England Journal Of Medicine*, [S.L.], v. 380, n. 20, p. 1929-1940, 16 maio 2019. Massachusetts Medical Society. <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1813904>.

BAKER, K. et al. Ets-2 and Components of Mammalian SWI/SNF Form a Repressor Complex That Negatively Regulates the BRCA1 Promoter. v. 278, n. 20, p. 17876–17884, 1 maio 2003.

BENTLEY, J. et al. Interleukin-3-mediated Cell Survival Signals Include Phosphatidylinositol 3-Kinase-dependent Translocation of the Glucose Transporter GLUT1 to the Cell Surface. *Journal Of Biological Chemistry*, [S.L.], v. 278, n. 41, p. 39337-39348, out. 2003. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.m305689200>.

BORGHAEI, H.; Smith, M. R.; Campbell, K. S. Immunotherapy of cancer. *European Journal Of Pharmacology*, 625(1-3), 41-54, dez. 2009. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejphar.2009.09.067>.

BOTELHO, L. L. R.; Cunha, C. C. A.; Macedo, M. O método da revisão integrativa nos estudos organizacionais. *Gestão e Sociedade*, 5(11), 121-136, 2011.

CASTEL, P.; Toska, E.; Engelman, J. A.; Scaltriti, M. The present and future of PI3K inhibitors for cancer therapy. *Nature Cancer*, 2(6), 587-597, jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s43018-021-00218-4>.

CHAGPAR, R. B. et al. Direct positive regulation of PTEN by the p85 subunit of phosphatidylinositol 3-kinase. *Proceedings Of The National Academy Of Sciences*,

[S.L.], v. 107, n. 12, p. 5471-5476, 8 mar. 2010. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0908899107>.

DENG, C. et al. Silencing c-Myc translation as a therapeutic strategy through targeting PI3K δ and CK1 ϵ in hematological malignancies. *Blood*, [S.L.], v. 129, n. 1, p. 88-99, 5 jan. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2016-08-731240>.

DENT, S.; CORTÉS, J.; IM, Y.-H.; DIÉRAS, V.; HARBECK, N.; KROP, I.e.; WILSON, T.R.; CUI, N.; SCHIMMOLLER, F.; HSU, J.y.. Phase III randomized study of taselisib or placebo with fulvestrant in estrogen receptor-positive, PIK3CA-mutant, HER2-negative, advanced breast cancer: the sandpiper trial. *Annals Of Oncology*, [S.L.], v. 32, n. 2, p. 197-207, fev. 2021. Elsevier BV.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.annonc.2020.10.596>.

DIBBLE, C. C.; CANTLEY, L. C. Regulation of mTORC1 by PI3K signaling. *Trends In Cell Biology*, 25(9), 545-555, set. 2015. Disponível em:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2015.06.002>.

DÜVEL, K.; YECIES, J. L.; MENON, S.; RAMAN, P.; LIPOVSKY, A. I.; SOUZA, A. L.; TRIANTAFELLOW, E.; MA, Q.; GORSKI, R.; CLEAVER, S. Activation of a Metabolic Gene Regulatory Network Downstream of mTOR Complex 1. *Molecular Cell*, 39(2), 171-183, jul. 2010. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.molcel.2010.06.022>.

FRITSCH, C. et al. Characterization of the Novel and Specific PI3K α Inhibitor NVP-BYL719 and Development of the Patient Stratification Strategy for Clinical Trials. *Molecular Cancer Therapeutics*, [S.L.], v. 13, n. 5, p. 1117-1129, 1 maio 2014. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.mct-13-0865>.

FRUMAN, D. A.; CHIU, H.; HOPKINS, B. D.; BAGRODIA, S.; CANTLEY, L. C.; ABRAHAM, R. T. The PI3K Pathway in Human Disease. *Cell*, 170(4), 605-635, ago. 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cell.2017.07.029>.

FURET, P. et al. Discovery of NVP-BYL719 a potent and selective phosphatidylinositol-3 kinase alpha inhibitor selected for clinical evaluation. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, [S.L.], v. 23, n. 13, p. 3741-3748, jul. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.007>.

HANAHAN, D. Hallmarks of Cancer: new dimensions. *Cancer Discovery*, 12(1), 31-46, 1 jan. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.cd-21-1059>.

HANAN, E. J. et al. Discovery of GDC-0077 (Inavolisib), a Highly Selective Inhibitor and Degradator of Mutant PI3K α . *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 65, n. 24, p. 16589–16621, 1 dez. 2022.

HANKER, A. B.; KAKLAMANI, V.; ARTEAGA, C. L. Challenges for the Clinical Development of PI3K Inhibitors: strategies to improve their impact in solid tumors. *Cancer Discovery*, [S.L.], v. 9, n. 4, p. 482-491, 1 abr. 2019. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.cd-18-1175>.

HOPKINS, B. D. et al. Suppression of insulin feedback enhances the efficacy of PI3K inhibitors. *Nature*, v. 560, n. 7719, p. 499–503, 4 jul. 2018

HOPKINS, B. D.; Goncalves, M. D.; Cantley, L. C. Obesity and Cancer Mechanisms: cancer metabolism. *Journal Of Clinical Oncology*, 34(35), 4277-4283, 10 dez. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1200/jco.2016.67.9712>.

HUANG, S.; Czech, M. P. The GLUT4 Glucose Transporter. *Cell Metabolism*, 5(4), 237-252, abr. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2007.03.006>.

IBRAHIM, Y. H. et al. PI3K inhibition impairs BRCA1/2 expression and sensitizes BRCA-proficient triple-negative breast cancer to PARP inhibition. *Cancer discovery*, v. 2, n. 11, p. 1036–47, 2012.

JURIC, D. et al. INAVO121: Phase III study of inavolisib (INAVO) + fulvestrant (FUL) vs. alpelisib (ALP) + FUL in patients (pts) with hormone receptor-positive, HER2-

negative (HR+, HER2-) PIK3CA-mutated (mut) locally advanced or metastatic breast cancer (LA/mBC).. v. 41, n. 16_suppl, p. TPS1123–TPS1123, 1 jun. 2023.

JURIC, D. et al. Phase I Dose-Escalation Study of Taselisib, an Oral PI3K Inhibitor, in Patients with Advanced Solid Tumors. *Cancer Discovery*, v. 7, n. 7, p. 704–715, 22 mar. 2017.

JUVEKAR, A. et al. Combining a PI3K inhibitor with a PARP inhibitor provides an effective therapy for BRCA1-related breast cancer. *Cancer discovery*, v. 2, n. 11, p. 1048–63, 2012.

JUVEKAR, A.; BURGA, L. N.; HU, H.; LUNSFORD, E. P.; IBRAHIM, Y. H.; BALMAÑÀ, J.; RAJENDRAN, A.; PAPA, A.; SPENCER, K.; LYSSIOTIS, C. A. Combining a PI3K Inhibitor with a PARP Inhibitor Provides an Effective Therapy for BRCA1-Related Breast Cancer. *Cancer Discovery*, 2(11), 1048-1063, 1 nov. 2012. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1158/2159-8290.cd-11-0336>.

LANNUTTI, B. J. et al. CAL-101, a p110 δ selective phosphatidylinositol-3-kinase inhibitor for the treatment of B-cell malignancies, inhibits PI3K signaling and cellular viability. *Blood*, [S.L.], v. 117, n. 2, p. 591-594, 13 jan. 2011. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-03-275305>.

LEE, JOYCE V. et al. Akt-Dependent Metabolic Reprogramming Regulates Tumor Cell Histone Acetylation. *Cell Metabolism*, v. 20, n. 2, p. 306–319, ago. 2014.

LEO, Angelo di; JOHNSTON, Stephen; LEE, Keun Seok; CIRUELOS, Eva; LØNNING, Per e; JANNI, Wolfgang; O'REGAN, Ruth; MOURET-REYNIER, Marie-Ange; KALEV, Dimitar; EGGLE, Daniel. Buparlisib plus fulvestrant in postmenopausal women with hormone-receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer progressing on or after mTOR inhibition (BELLE-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, [S.L.], v. 19, n. 1, p. 87-100, jan. 2018. Elsevier BV. [http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045\(17\)30688-5](http://dx.doi.org/10.1016/s1470-2045(17)30688-5).

LEROY, C. et al. Activation of IGF1R/p110 β /AKT/mTOR confers resistance to α -specific PI3K inhibition. *Breast Cancer Research*, v. 18, n. 1, 5 abr. 2016.

LIU, N. et al. BAY 80-6946 Is a Highly Selective Intravenous PI3K Inhibitor with Potent p110 α and p110 δ Activities in Tumor Cell Lines and Xenograft Models. *Molecular Cancer Therapeutics*, v. 12, n. 11, p. 2319–2330, 29 out. 2013.

MENDES, K. D. S.; Silveira, R. C. de C. P.; Galvão, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. *Texto & Contexto Enfermagem* [Internet], 17(4), 758–764, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.

Ministério da Saúde (Brasil). Instituto Nacional de Câncer (INCA). (2023). Estimativa 2023: Incidência de câncer no Brasil. Recuperado de: [https://bvsms.saude.gov.br/inca-lanca-a-estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil/#:~:text=S%C3%A3o%20esperados%20704%20mil%20casos,Nacional%20de%20C%C3%A2ncer%20\(INCA\)](https://bvsms.saude.gov.br/inca-lanca-a-estimativa-2023-incidencia-de-cancer-no-brasil/#:~:text=S%C3%A3o%20esperados%20704%20mil%20casos,Nacional%20de%20C%C3%A2ncer%20(INCA)).

MITCHELL, C. B.; PHILLIPS, W. A. Mouse Models for Exploring the Biological Consequences and Clinical Significance of PIK3CA Mutations. *Biomolecules*, v. 9, n. 4, p. 158, 23 abr. 2019.

MOORE, L. et al. The mutational landscape of normal human endometrial epithelium. *Nature*, v. 580, n. 7805, p. 640–646, 1 abr. 2020.

MORALES, J. et al. Review of Poly (ADP-ribose) Polymerase (PARP) Mechanisms of Action and Rationale for Targeting in Cancer and Other Diseases. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, v. 24, n. 1, p. 15–28, 2014.

NARAYAN, Preeti; PROWELL, Tatiana M.; GAO, Jennifer J.; FERNANDES, Laura L.; LI, Emily; JIANG, Xiling; QIU, Junshan; FAN, Jianghong; SONG, Pengfei; YU, Jingyu. FDA Approval Summary: alpelisib plus fulvestrant for patients with hr-positive, her2-negative, pik3ca-mutated, advanced or metastatic breast cancer. *Clinical Cancer Research*, [S.L.], v. 27, n. 7, p. 1842-1849, 9 nov. 2020. American

Association for Cancer Research (AACR). <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-20-3652>.

NDUBAKU, C. O. et al. Discovery of 2-{3-[2-(1-Isopropyl-3-methyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)-5,6-dihydrobenzo[f]imidazo[1,2-d][1,4]oxazepin-9-yl]-1H-pyrazol-1-yl}-2-methylpropanamide (GDC-0032): A β -Sparing Phosphoinositide 3-Kinase Inhibitor with High Unbound Exposure and Robust in Vivo Antitumor Activity. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 56, n. 11, p. 4597–4610, 3 jun. 2013.

PISTILLI, B. et al. Phase II study of buparlisib (BKM120) and trastuzumab in patients with HER2+ locally advanced or metastatic breast cancer resistant to trastuzumab-based therapy. *Breast Cancer Research and Treatment*, v. 168, n. 2, p. 357–364, 1 abr. 2018.

PORSTMANN, T. et al. SREBP Activity Is Regulated by mTORC1 and Contributes to Akt-Dependent Cell Growth. *Cell Metabolism*, [S.L.], v. 8, n. 3, p. 224-236, set. 2008. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cmet.2008.07.007>.

RAGEOT, D. et al. (S)-4-(Difluoromethyl)-5-(4-(3-methylmorpholino)-6-morpholino-1,3,5-triazin-2-yl)pyridin-2-amine (PQR530), a Potent, Orally Bioavailable, and Brain-Penetrable Dual Inhibitor of Class I PI3K and mTOR Kinase. *Journal of Medicinal Chemistry*, v. 62, n. 13, p. 6241–6261, 7 jun. 2019.

REXER, B. N. et al. Direct inhibition of PI3K in combination with dual HER2 inhibitors is required for optimal antitumor activity in HER2+ breast cancer cells. *Breast Cancer Research*, v. 16, n. 1, 23 jan. 2014.

SAMUELS, Y. et al. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell*, v. 7, n. 6, p. 561–573, 1 jun. 2005.

SAMUELS, Y.; DIAZ, L. A.; SCHMIDT-KITTLER, O.; CUMMINS, J. M.; DELONG, L.; CHEONG, I.; RAGO, C.; HUSO, D. L.; LENGAUER, C.; KINZLER, K. W. Mutant PIK3CA promotes cell growth and invasion of human cancer cells. *Cancer Cell*, 7(6), 561-573, jun. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccr.2005.05.014>.

SANCHEZ, C. G. et al. Preclinical modeling of combined phosphatidylinositol-3-kinase inhibition with endocrine therapy for estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Research*, v. 13, n. 2, 1 mar. 2011.

SAURA, C. et al. Neoadjuvant letrozole plus taselisib versus letrozole plus placebo in postmenopausal women with oestrogen receptor-positive, HER2-negative, early-stage breast cancer (LORELEI): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet Oncology*, v. 20, n. 9, p. 1226–1238, set. 2019.

SAURA, C. et al. Phase Ib Study of Buparlisib plus Trastuzumab in Patients with HER2-Positive Advanced or Metastatic Breast Cancer That Has Progressed on Trastuzumab-Based Therapy. v. 20, n. 7, p. 1935–1945, 31 mar. 2014.

SCOTT, W. J. et al. Discovery and SAR of Novel 2,3-Dihydroimidazo[1,2-c]quinazoline PI3K Inhibitors: identification of copanlisib (bay 80-6946). *Chemmedchem*, [S.L.], v. 11, n. 14, p. 1517-1530, 16 jun. 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1002/cmdc.201600148>.

SHARROCKS, A. D. The ETS-domain transcription factor family. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, v. 2, n. 11, p. 827–837, nov. 2001.

SUBIK, K. et al. The Expression Patterns of ER, PR, HER2, CK5/6, EGFR, Ki-67 and AR by Immunohistochemical Analysis in Breast Cancer Cell Lines. *Breast Cancer: Basic and Clinical Research*, v. 4, p. 35–41, 20 maio 2010.

THOMAS, G. V.; Tran, C.; Mellinghoff, I. K.; Welsbie, D. S.; Chan, E.; Fueger, B.; Czernin, J.; Sawyers, C. L. Hypoxia-inducible factor determines sensitivity to inhibitors of mTOR in kidney cancer. *Nature Medicine*, 12(1), 122-127, 11 dez. 2005. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/nm1337>.

VANHAESEBROECK, B.; PERRY, M. W. D.; BROWN, J. R.; ANDRÉ, F.; OKKENHAUG, K. PI3K inhibitors are finally coming of age. *Nature Reviews Drug*

Discovery, [S.L.], v. 20, n. 10, p. 741-769, 14 jun. 2021. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1038/s41573-021-00209-1>.

WIEMAN, H. L.; Wofford, J. A.; Rathmell, J. C. Cytokine Stimulation Promotes Glucose Uptake via Phosphatidylinositol-3 Kinase/Akt Regulation of Glut1 Activity and Trafficking. *Molecular Biology Of The Cell*, 18(4), 1437-1446, abr. 2007. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1091/mbc.e06-07-0593>.

WINKLER, D. G. et al. PI3K- δ and PI3K- γ Inhibition by IPI-145 Abrogates Immune Responses and Suppresses Activity in Autoimmune and Inflammatory Disease Models. *Chemistry & Biology*, [S.L.], v. 20, n. 11, p. 1364-1374, nov. 2013. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.chembiol.2013.09.017>.

ZHANG, Y. et al. A Pan-Cancer Proteogenomic Atlas of PI3K/AKT/mTOR Pathway Alterations. *Cancer Cell*, v. 31, n. 6, p. 820-832.e3, jun. 2017.