

SPOZNAJTE AKT

VESEBINA:

- NAPREDOVANJE PO 1L
- SIGNALNA POT AKT
- AKT + ODPORNOST NA ZDRAVLJENJE

Samo za strokovno javnost.

Pri napredovanem ali razsejanem HR+/HER2- raku dojke JE ZA NAPREDOVANJE BOLEZNI PO ZDRAVLJENJU Z zCDK4/6 + ET ZNAN GLAVNI OSUMLJENEC

Zakaj? Podrobno si poglejte delovanje signalne poti AKT, znane tudi kot signalna pot PI3K/AKT/mTOR.

NAPREDOVANJE PO 1L ZDRAVLJENJA

Odpornost na zdravljenje in napredovanje bolezni po zdravljenju z zaviralcem CDK4/6 + ET sta neizogibna pri večini bolnikov.¹⁻³

Kljub znatnemu izboljšanju izidov v 1L zdravljenja napredovalega ali razsejanega HR+/HER2- raka dojke z zCDK4/6, izbira zdravljenja v 2L ostaja izziv.^{2,4}

Tumorji postanejo odporni na zdravljenje zaradi medsebojno povezanih mehanizmov signalnih poti, kar otežkoča izbiro terapije v 2L zdravljenja.^{1-3,5}

Izidi bolnikov v s placebo nadzorovanih raziskavah zdravljenja v 2L po prejemu zCDK4/6+ET niso bili optimalni, prenosljivost ni bila ugodna in PFS<6 mesecev.⁶⁻⁸

OMEJITVE PRI IZBIRI ZDRAVLJENJA V 2L PO PREJETJU zCDK4/6 + ET



SLABŠA PRENOSLJIVOST^{9,10}



POMANJKANJE ROBUSTNIH KLINIČNIH DOKAZOV¹¹



OMEJITEV GLEDE NA BIOMARKERJE^{9,11}

Zaradi kompleksnosti napredovanja bolezni, je pri obvladovanju odpornosti na zdravljenje potreben nov pristop.^{1,2}

Raziskave nakazujejo, da je signalna pot AKT bolj vpletena v pojav odpornosti na zdravljenje, kot je bilo predhodno znano.^{1,5,12}

Čas je, da spoznamo vlogo signalne poti AKT.

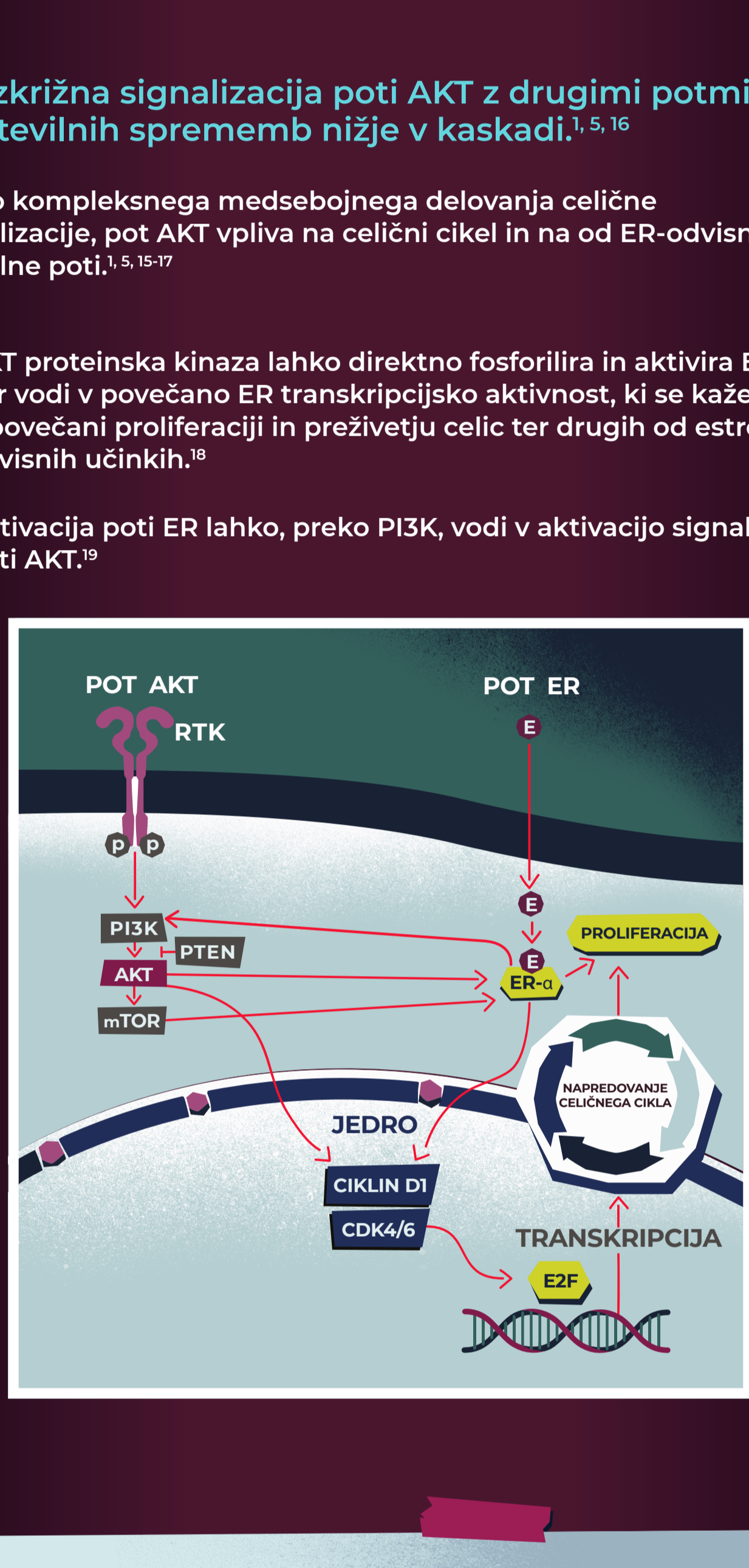
SIGNALNA POT AKT

Večina bolnikov z rakom dojke ima motnje uravnavanja v signalni poti AKT.¹²

Ob normalnem delovanju signalna pot AKT pomaga uravnati številne celične procese.^{12,13}

Signalno pot AKT, ki je znana tudi kot pot PI3K/AKT/mTOR, lahko na začetku aktivira receptorska tirozin kinaza. Stimulacija receptorja vodi v prenos signalov po signalni poti in vpliva na metabolizem, proliferacijo in preživetje celic.^{12,13}

AKT, serin treonin kinaza je osrednja regulatorna molekula te poti.¹³⁻¹⁵



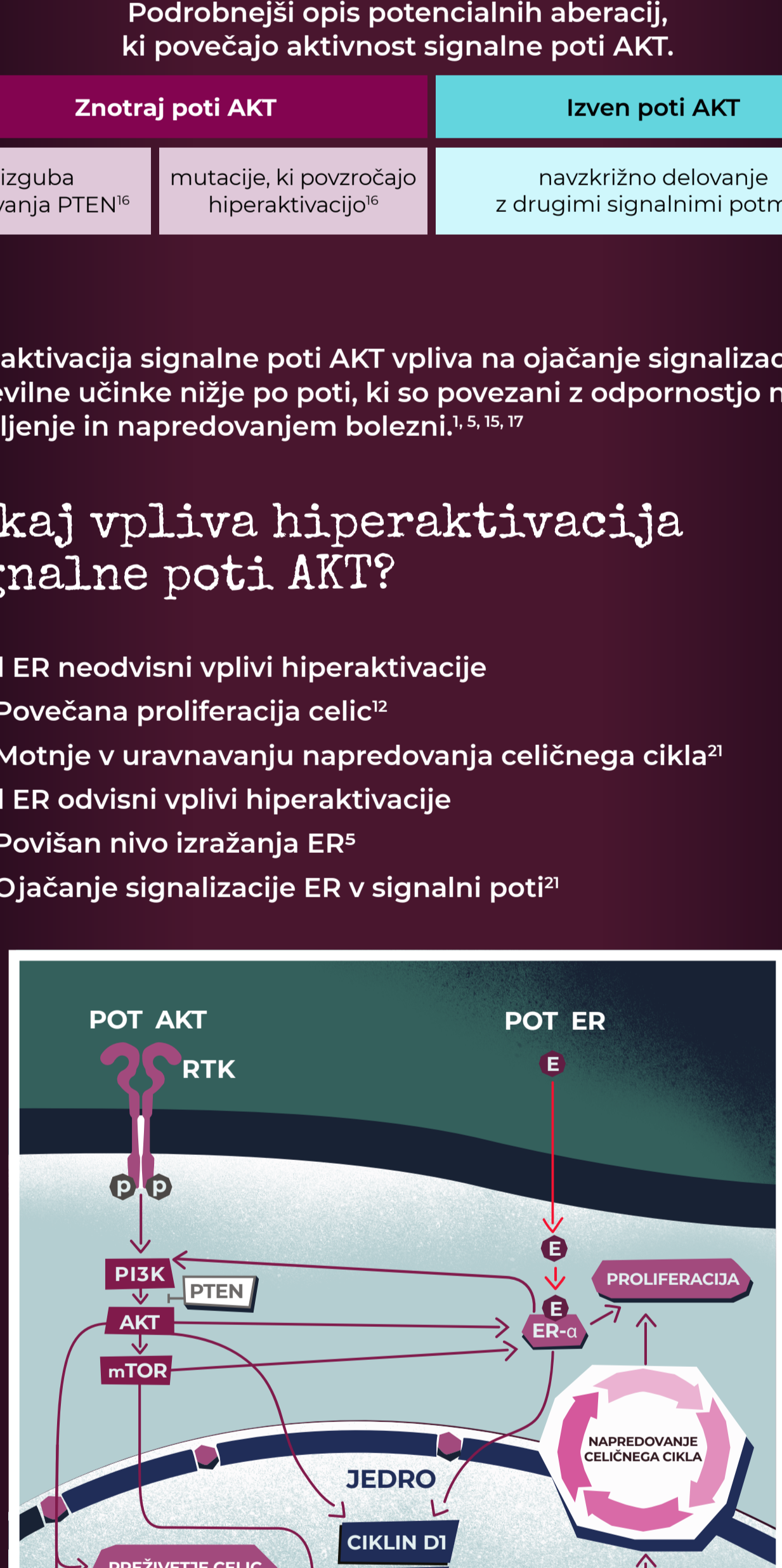
Ali veste?

Signalno pot AKT imenujemo tudi pot PI3K/AKT/mTOR.^{1,13}

Navzkrižna signalizacija poti AKT z drugimi potmi vodi do številnih sprememb nižje v kaskadi.^{1,5,16}

Preko kompleksnega medsebojnega delovanja celične signalizacije, pot AKT vpliva na celični cikel in na od ER-odvisne signalne poti.^{1,5,15-17}

- AKT proteinska kinaza lahko direktno fosforilira in aktivira ER, kar vodi v povečano ER transkripcijsko aktivnost, ki se kaže v povečani proliferaciji in preživetju celic ter drugih od estrogena odvisnih učinkih.¹⁸
- Aktivacija poti ER lahko, preko PI3K, vodi v aktivacijo signalne poti AKT.¹⁹



Motnje v uravnavanju signalne poti AKT lahko vplivajo na izide zdravljenja pri nadaljnjih terapijah.

AKT + ODPORNOST NA ZDRAVLJENJE

Po zdravljenju z zCDK4/6 + ET lahko hiperaktivacija signalne poti AKT vodi v napredovanje bolezni.^{1, 5, 16}

Hiperaktivacija preko genomskih alteracij in/ali ne-genomskih mehanizmov se pojavi pri večini bolnikov po zdravljenju z zCDK4/6 + ET.^{1,5,16}

Podrobnejši opis potencialnih aberacij, ki povečajo aktivnost signalne poti AKT.

Znotraj poti AKT	Izven poti AKT
izguba delovanja PTEN ¹⁶	navzkrižno delovanje z drugimi signalnimi potmi ²⁰
mutacije, ki povzročajo hiperaktivacijo ¹⁶	

Hiperaktivacija signalne poti AKT vpliva na ojačanje signalizacije za številne učinke nižje po poti, ki so povezani z odpornostjo na zdravljenje in napredovanjem bolezni.^{1,5,15,17}

Na kaj vpliva hiperaktivacija signalne poti AKT?

- Od ER neodvisni vplivi hiperaktivacije
 - Povečana proliferacija celic¹²
 - Motnje v uravnavanju napredovanja celičnega cikla²¹
- Od ER odvisni vplivi hiperaktivacije
 - Povišan nivo izražanja ER⁵
 - Ojačanje signalizacije ER v signalni poti²¹



Poti in signalni vpleteni v hiperaktivacijo so zgoraj prikazani v vijolični barvi.

Po pojavu hiperaktivacije, signalna pot AKT sproži nekontrolirano rast in preživetje celic. S pomočjo tega se rakave celice izognejo normalnim celičnim procesom in smrti, kar povzroči napredovanje bolezni.^{12,14}

POVZETEK

Raziskave kažejo, da je signalna pot AKT pomembna pri nastanku odpornosti na zdravljenje.^{1, 5, 12}

NAVZKRIŽNA SIGNALIZACIJA

Signalna pot AKT ima številne pro-onkogene učinke v celici, vključno z navzkrižnimi delovanji med celičnim ciklom in signalnimi potmi ER.^{15,16}

HIPERAKTIVACIJA POTI AKT

Nove raziskave kažejo, da je v ozadiju napredovanja bolezni pri mnogih bolnikih po zdravljenju z zCDK4/6 + ET. ^{1, 12}

TARČNO DELOVANJE NA POT AKT

Tarčno delovanje na signalno pot AKT je lahko nov pristop k zdravljenju pri mnogih bolnikih z napredovanjem bolezni po zdravljenju z zCDK4/6+ET.^{1, 5, 12}

Ko bolnikom bolezen po prejemu zCDK4/6 + ET napreduje, obravnavajte pot AKT kot glavnega osumljenca

1L=prva linija; 2L=druga linija; AKT=serin/treonin proteinska kinaza; signalna pot AKT=PI3K/AKT/mTOR pot; CDK4/6=rod ciklina odvisna kinaza 4/6; zCDK4/6=zaviralec CDK4/6; E=estrogen; ER=estrogenski receptor; ET=endokrina terapija; HER2=negativen humani epidermalni rastni faktor 2; HR=hormonsko odvisen; mTOR=tarča rapamiclina pri sesalcih; P=fosfat; PFS=preživetje brez napredovanja bolezni; PI3K=fosfatidilinozitol-3-kinaza; PTEN=homolog fosfataze in tenzina; RTK=receptorska tirozin kinaza.

Literatura: 1. Papadimitriou MC, Pazaiti A, Iliakopoulos K, Markouli M, Michalaki V, Papadimitriou CA. Resistance to CDK4/6 inhibition: mechanisms and strategies to overcome a therapeutic problem in the treatment of hormone receptor-positive metastatic breast cancer. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res.* 2022;1869(12):18346. 2. Cogliati V, Cappi S, Pepe FF, et al. How to treat HR+/HER2- metastatic breast cancer patients after CDK4/6 inhibitors: an unfinished story. *Life (Basel).* 2022;12(3):378. 3. Lee JS, Vost SE, Li SM, et al. Genomic markers of CDK 4/6 inhibitor resistance in hormone receptor positive metastatic breast cancer. *Cancers (Basel).* 2022;14(13):3159. 4. Hui R, de Boer R, Lim E, Yeó B, Lynch J. CDK4/6 inhibitor plus endocrine therapy for hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: the new standard of care. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019;13(10):1009. 5. Osborne CK, Schiff R. Mechanisms of endocrine resistance in breast cancer. *Annu Rev Med.* 2011;62:233-247. 6. Kalinsky K, Accorciono MK, Chiuhan C, et al. A randomized, phase II trial of fulvestrant or exemestane with or without ribociclib after progression on anti-estrogen therapy plus cyclin-dependent kinase 4/6 inhibition (CDK 4/6) in patients (pts) with unresectable or hormone receptor-positive (HR+) , HER2-negative metastatic breast cancer (MBC): MAINTAIN trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(7[suppl]):18A004. 7. Bidard FC, Kaklamani VG, Neven P, et al. Elacestrant (oral selective estrogen receptor degrader) versus standard endocrine therapy for estrogen receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III EMERALD trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(28):3246-3256. 8. Yardley DA, Noguchi S, Pritchard KI, et al. Everolimus plus exemestane in postmenopausal patients with HR+ breast cancer: EOLERO-2 final progression-free survival analysis [published correction appears in *Adv Ther.* 2019;31(9):1008-1009]. *Adv Ther.* 2013;30(10):970-984. 9. George MA, Qureshi S, Omene C, Toppmeyer DL, Ganesan S. Clinical and pharmacologic differences of CDK4/6 inhibitors in breast cancer. *Front Oncol.* 2021;11:693104. 10. Lynce F, Shajahan-Haq AN, Swain SM. CDK4/6 inhibitors in breast cancer therapy: current practice and future opportunities. *Pharmacol Ther.* 2018;191:65-73. 11. Chang DY, Ma WL, Lu YS. Role of alpelisib in the treatment of PI3KCA-mutated breast cancer: patient selection and clinical perspectives. *Ther Clin Risk Manag.* 2021;17:193-207. 12. Hinz N, Jücker M. Distinct functions of AKT isoforms in breast cancer: a comprehensive review. *Cell Commun Signal.* 2019;17(1):154. 13. Shariati M, Meric-Bernstam F. Targeting AKT for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs.* 2019;28(11):977-988. 14. Davies BR, Greenwood H, Dudley P, et al. Preclinical pharmacology of AZD5363, an inhibitor of AKT: pharmacodynamics, antitumor activity, and correlation of monotherapy activity with genetic background. *Mol Cancer Ther.* 2012;11(4):873-887. 15. Martorana F, Motta G, Pavone C, et al. AKT inhibitors: new weapons in the fight against breast cancer? *Front Pharmacol.* 2022;12:622232. 16. Mills SZ, Ikeda S, Reddy S, Gatalica Z, Kurzrock R. Landscape of phosphatidylinositol-3-kinase pathway alterations across 19 784 diverse solid tumors. *JAMA Oncol.* 2016;2(12):1565-1573. 17. Patel HK, Bihani T. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) and selective estrogen receptor degraders (SERDs) in cancer treatment. *Pharmacol Ther.* 2018;186:1-24. 18. Campbell RA, Bhat-Nakshatri P, Patel NM, Constantinidou D, Ali S, Nakshatri H. Phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-mediated activation of estrogen receptor alpha: a new model for anti-estrogen resistance. *J Biol Chem.* 2003;278(13):18179-18224. 19. Alves CL, Ditzel HJ. Druging the PI3K/AKT/mTOR pathway in ER+ breast cancer. *Int J Mol Sci.* 2023;24(5):4522. 20. Manning BD, Toker A. AKT/PKB signaling: navigating the network. *Cell.* 2017;169(3):381-405. 21. Hanks AB, Sudhan DR, Artega CL. Overcoming endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Cell.* 2020;37(4):496-513.